

Spezifische Immuntherapie und atopische Dermatitis

Was gibt es Neues?

Die atopische Dermatitis (AD) betrifft etwa 10–20% der Kinder sowie 1–3% der Erwachsenen und stellt damit eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen dar [1].

Dieser Beitrag stellt eine Aktualisierung von früheren Übersichtsarbeiten der Autoren zum selben Thema dar. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden manchen Passagen aus diesen älteren Arbeiten inhaltlich wiederholt [1, 2, 3, 4, 5].

Rolle von Allergenen bei der atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD) weist eine multifaktoriell bestimmte Genese auf, die von einer genetischen Prädisposition und vielfältigen Modifikationen auf Ebene des angeborenen sowie erworbenen Immunsystems und deren Zusammenspiel mit Umweltfaktoren reguliert wird [2, 3]. Dabei nimmt die reduzierte Hautbarriere der Patienten mit AD eine zentrale Rolle ein, da sie die Voraussetzung dafür ist, dass exogene Stimuli wie Allergene oder auch mikrobielle Bestandteile überhaupt in tiefere Hautschichten eindringen und Kontakt zu immunkompetenten Zellen aufnehmen können [4]. Bei etwa 80% der erwachsenen Patienten sind Sensibilisierungen gegenüber Allergenen nachweisbar [1]. Dabei spielen u. a. sowohl saisona-

le als auch perenniale Aeroallergene eine wichtige Rolle als Triggerfaktoren der Erkrankung und können allergische Reaktion vom Soforttyp sowie v. a. an der Haut auch allergische Reaktionen vom verzögerten Typ auslösen [5]. Klinisch nachweisen lässt sich die Relevanz des Allergens für die Ekzementwicklung mithilfe des Atopie-Patch-Tests, bei dem es 24–72 h nach Allergenapplikation bei sensibilisierten Patienten zur Ausprägung eines Ekzems im Testareal kommt [6].

Sowohl dendritische Zellen in der Haut als auch allergenspezifische T-Zellen spielen hierbei eine zentrale Rolle. Vor allem epidermale dendritische Zellen, die bei Patienten mit AD den hochaffinen IgE-Rezeptor auf ihrer Zelloberfläche exprimieren, wie Langerhans-Zellen und inflammatorische dendritische epidermale Zellen (IDECs) scheinen in der Lage zu sein, über allergenspezifisches IgE Allergene zu binden, zu internalisieren und in den Lymphknoten an naive T-Zellen zu präsentieren und diese T-Zellen zu primen und zu aktivieren [7]. Dabei konnte man mithilfe von sequenziellen Biopsien aus Atopie-Patch-Test-Läsionen zeigen, dass es innerhalb von 24–48 h zur Einwanderung von IDECs sowie T-Zellen in die Haut kommt und dass dieser Mechanismus direkt mit der Ekzementwicklung und Verstärkung der allergischen Entzündungsreaktion in der Haut einhergeht [8, 9]. Allergenspezifische T-

Zellen lassen sich in den tieferen Schichten der läsionalen Haut nachweisen [10]. Diese sind in der Mehrzahl CD4⁺ und nur wenige T-Zellen sind CD8⁺ [11]. Im Initialstadium der AD produzieren diese Th-Zellen vornehmlich IL-4, IL-5 und IL-13, während im chronischen Stadium auch die Produktion des Th1-Zytokins IFN- γ nachweisbar ist [12].

Immunologische Wirkmechanismen und klinische Effekte der spezifischen Immuntherapie

Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT) stellt die einzige kausale Behandlungsform Immunglobulin-E (IgE)-vermittelter Sensibilisierungen dar und findet bei Patienten mit allergischer Rhinitis, mildem Asthma sowie Insektengiftallergie bereits erfolgreich in der klinischen Praxis Anwendung. Dabei wird im Sinn eines Langzeiteffektes eine allergenspezifische Toleranz gegenüber dem Symptome verursachenden Allergen ausgelöst. Die subkutane Applikation der Allergene stellt die klassische Form der SIT dar, die durch die Möglichkeit der sublingualen Applikation von Allergenen in Form von Sprays, Tropfen oder Tabletten ergänzt wird [13]. Zudem gibt es noch in der Entwicklung befindliche Ansätze, beispielsweise mit dem Ziel der epikutanen

Hier steht eine Anzeige.



[14] oder intranodalen Allergenapplikation [15].

► Die subkutane Applikation der Allergene stellt die klassische Form der SIT dar

Eine Vielzahl von immunologischen Mechanismen und deren Zusammenspiel wird bei der SIT für die Toleranzentwicklung verantwortlich gemacht. In der initialen Phase der SIT scheinen v. a. Tachyphylaxie sowie Anergie verschiedener Immunzellen, die durch die repetitive Allergengabe in einem kurzen Zeitraum erzielt wird, dazu zu führen, dass insbesondere die Effektorzellen allergischer Reaktionen keine oder nur eine abgeschwächte Reaktion zeigen und das Allergen trotz starker Sensibilisierung des Individuums vertragen wird [16, 17]. In der zweiten Phase kommt es dann v. a. zur Induktion regulatorischer T-Zellen aus Th2-Zellen, die die tolerogenen Botenstoffe Interleukin (IL)-10 und „transforming-growth factor (TGF)- β “ freisetzen [18, 19]. Die verstärkte Produktion dieser löslichen Faktoren unter SIT führt zu einer Verschiebung der Antikörperproduktion durch B-Zellen vom IgE in Richtung IgG4 und IgA sowie zur Suppression der Funktion von Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen. Darüber hinaus schwächen die induzierten regulatorischen T-Zellen die Immunantwort der T-Helferzellen (Th)-2-Zellen ab, sodass die für das Überleben und die Aktivität notwendigen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 nicht mehr in gleichem Maße produziert werden. Auch andere Th-Subtypen wie Th1-, Th17- und Th22-Zellen werden durch die regulatorischen T-Zellen vermutlich beeinflusst [20]. Neben Veränderungen im Blut kommt es auch lokal im Bereich der Schleimhäute der Atemwege zu Veränderungen wie der Zunahme von regulatorischen T-Zellen, der Abnahme des lokalen IgE und Zunahme des lokalen IgA in der nasalen Mukosa [21].

Zusammenfassend geht man also davon aus, dass es im Rahmen der allergenspezifischen Immuntherapie über die Anergie von Immunzellen, Induktion regulatorischer T-Zell-Subtypen und der Modulation der Zytokine im Mikromilieu der Zellen zu einer veränderten Antikörper-

produktion von B-Zellen und letztendlich zur Entwicklung von allergenspezifischer Toleranz kommt.

Klinische Studien haben zudem Hinweise dafür erbracht, dass über die SIT auch ein nach Abschluss der Behandlung weiter bestehender, den Krankheitsverlauf positiv modulierender Effekt zu erzielen ist und in einigen Fällen durch frühzeitigen Einsatz der SIT auch präventive Effekte im Sinne der Risikominderung bei der Entstehung weiterer Sensibilisierungen oder der Verschlechterung eines allergischen Asthma bronchiale erreichbar sind [22, 23].

Warum benötigen wir die SIT bei Patienten mit AD

Ein zentrales Element im Krankheitsmanagement der AD ist die Identifizierung von Triggerfaktoren und konsekutiv die Vermeidung dieser Provokationsfaktoren [24]. Eine vollständige Allergenvermeidung lässt sich jedoch im Alltag nicht für alle Allergenarten zufriedenstellend erzielen, was am Beispiel der Hausstaubmilbenallergene sehr gut zu illustrieren ist: Hausstaubmilbenallergene sind im häuslichen Bereich weit verbreitet und stellen ganzjährig, aber v. a. in der Heizperiode der kalten Jahreszeit eine wichtige Allergenquelle dar. Auch wenn sich durch konsequente Encasingmaßnahmen der Allergengehalt im eigenen häuslichen Bereich bei konsequenter Durchführung gut kontrollieren lässt, ist die Allergenreduktion zum einen oftmals nur von begrenzter klinischer Relevanz und zum anderen die Exposition außerhalb des häuslichen Bereiches wie am Arbeitsplatz, den Kindergärten und Schulen nach wie vor hoch, sodass die Strategie der Allergenvermeidung in der täglichen Praxis nur denkbar schwer in allen Lebensbereichen umsetzbar ist und als alleinige Maßnahme daher selten ausreicht [25]. AD-Patienten mit ausgeprägter Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilbenallergenen können deshalb von einem therapeutischen Ansatz wie der SIT profitieren.

► Eine vollständige Allergenvermeidung lässt sich nicht für alle Allergenarten zufriedenstellend erzielen

Auch saisonale Allergene wie Birken- und Gräserpollenallergene können die Ekzementwicklung bei einigen AD-Patienten negativ beeinflussen und zu einer Verschlimmerung der Erkrankung v. a. innerhalb der Pollensaison führen. In diesem Zusammenhang scheint in einigen Fällen möglicherweise auch eine höhere Besiedlung der Haut von AD-Patienten mit starken Sensibilisierungen gegenüber Birkenpollenallergenen mit *Staphylococcus aureus* eine Rolle als weiterer, den Krankheitsverlauf verschlechternder Kofaktor zu spielen [26]. Darüber hinaus können Birkenpollenallergen-kreuzreaktive Nahrungsmittel bei Birkenpollenallergischen AD-Patienten zusätzlich eine Verschlechterung der AD begünstigen [27, 10]. Birkenpollen-spezifische T-Zellen lassen sich in den ekzematösen Hautläsionen dieser AD-Patienten nachweisen und zeigen den direkten Zusammenhang zwischen der Aufnahme Birkenpollenassoziierter Nahrungsmittel und der Ekzementwicklung auf. Dies bedeutet, dass auch bei AD-Patienten mit Sensibilisierungen gegenüber Birken- oder Gräserpollenallergenen oder kreuzreaktiven Nahrungsmitteln ein positiver Einfluss auf die AD und deren Krankheitsverlauf erzielt werden könnte.

Datenlage zur SIT bei AD

Bislang ist die SIT bei Patienten mit reiner AD ohne allergische Rhinitis oder allergisches Asthma nicht zugelassen. Dies liegt zum einen an den noch nicht in ausreichendem Maße vorliegenden kontrollierten Studien sowie der Tatsache, dass man lange Zeit annahm, dass es im Rahmen der SIT zu einer Exazerbation und Verschlechterung der AD kommen könnte. Darüber hinaus ist die Vielzahl der AD-Patienten nicht mono-, sondern multipel sensibilisiert, sodass die diagnostische Herausforderung in der Auswahl des Allergens mit höchster oder hoher Krankheitsrelevanz besteht.

In einer im Jahr 2006 durchgeführten systematischen Analyse aller bis dahin veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema konnten 5 placebokontrollierte Studien eruiert werden, die aufgrund des Designs vergleichbar waren [28]. In all diesen Studien konnte ein positiver Effekt

der SIT auf die AD festgestellt werden. In Bezug auf die übrigen Fallbeschreibungen und Anwendungsbeobachtungen wurde in keiner Studie eine drastische Verschlechterung der AD durch die SIT beschrieben.

In den meisten Veröffentlichungen wurden positive Effekte der SIT auf die AD beschrieben. Dennoch ist zu bedenken, dass negative Ergebnisse in diesem Zusammenhang möglicherweise nicht publiziert wurden und dass bei invasiven Verfahren wie der SIT immer ein starker Placeboeffekt, der bei etwa 30% liegen dürfte, zu erwarten ist. In der Mehrzahl der Arbeiten wurde der subkutane Applikationsweg gewählt [28]. Nur in einzelnen Studien wurde der Effekt der sublingualen Applikationsweise der SIT bei AD-Patienten erprobt, und die daraus resultierenden Daten ergaben sehr unterschiedliche Ergebnisse [28, 29], sodass die Datenlage zum Stellenwert der sublingualen SIT bei der AD noch nicht ausreichend ist, um Schlussfolgerungen ziehen zu können.

► Die diagnostische Herausforderung besteht in der Auswahl des Allergens mit hoher Krankheitsrelevanz

In der bisher relevantesten publizierten Studie zur subkutanen SIT wurden erwachsene Patienten mit schwerer AD und Hausstaubmilbensensibilisierung mit einem aktiven Placebo sowie 2 verschiedenen Konzentrationen eines Verumpräparates behandelt. Hier konnten mit beiden gewählten Dosierungen des Verumpräparates eine signifikante Verbesserung des SCORAD als Marker für die Krankheitsausprägung sowie auch eine signifikante Reduktion des Verbrauchs topischer und systemischer Medikamente unter SIT erzielt werden [30].

In einer weiteren, bislang nicht publizierten Multicenterstudie, die erstmals während des EAACI-Kongresses 2011 in Istanbul präsentiert wurde, wurden über 100 Patienten mit atopischer Dermatitis über 1 Jahr in einem prospektiven, randomisierten Design subkutan mit Hausstaubmilben mit einem Depotpräparat mit dem gleichen Allergenextrakt wie in der zuvor zusammengefassten Studie desensibilisiert. Leider kam es in der Pla-

Hautarzt 2011 · 62:650–656 DOI 10.1007/s00105-011-2158-1
© Springer-Verlag 2011

N. Novak · T. Werfel

Spezifische Immuntherapie und atopische Dermatitis. Was gibt es Neues?

Zusammenfassung

Obwohl die allergenspezifische Immuntherapie, deren 100-jähriges Jubiläum wir dieses Jahr feiern, die derzeit einzige kausale Therapie im Bereich Allergologie darstellt, ist man bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD), einer der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen bei Kindern und Erwachsenen, eher zurückhaltend. Dies liegt v. a. daran, dass die Anzahl kontrollierter Studien zur allergenspezifischen Immuntherapie (SIT) bei AD sehr gering ist und die Literatur vornehmlich von sehr heterogen gestalteten, zumeist nicht kontrollierten Studien oder Einzelfallbeschreibungen dominiert wird. Dennoch existiert eine Subgruppe von Patienten mit AD, bei denen Allergene einen nachweislichen Triggerfaktor der ekzematösen Hautläsionen darstellen und die daher möglicherweise von einer allergenspezifischen Immuntherapie profitieren könnten. In diesem Beitrag möchten wir einen Überblick über die aktuelle Datenlage zur allergenspezifischen Immuntherapie bei der AD geben.

tiert eine Subgruppe von Patienten mit AD, bei denen Allergene einen nachweislichen Triggerfaktor der ekzematösen Hautläsionen darstellen und die daher möglicherweise von einer allergenspezifischen Immuntherapie profitieren könnten. In diesem Beitrag möchten wir einen Überblick über die aktuelle Datenlage zur allergenspezifischen Immuntherapie bei der AD geben.

Schlüsselwörter

Allergenspezifische Immuntherapie · Atopische Dermatitis · IgE · Allergologie · Triggerfaktor

Specific immunotherapy and atopic dermatitis. What is new?

Abstract

Although allergen-specific immunotherapy, which celebrates its 100-year anniversary this year, represents the only potentially corrective or curative therapy available in the field of allergy, this therapeutic option is rarely employed in patients with atopic dermatitis (AD), one of the most common chronic inflammatory skin diseases. The reason is the relatively low number of controlled studies and a high number of uncontrolled studies or case reports with quite heterogeneous study designs focusing on the value of SIT in AD in the literature. However, since allergens clear-

ly impact on the initiation and impairment of AD as well as flare-up of eczematous skin lesions in a subgroup of patients, selected patients might benefit from SIT as an additional therapeutic option. In this overview, we summarize the current data and provide a state-of-the-art view on the value of SIT in AD.

Keywords

Allergen specific immunotherapy · Dermatitis, atopic · IgE · Allergy · Trigger factor

cebogruppe zu einer relativ starken Besserung des Ekzemscores von fast 20%, die nicht signifikant unterschiedlich von dem Effekt des Hausstaubmilbenextrakts war, wobei in dieser Studie Pimecrolimus, Prednikarbat, Levocetirin und Methylprednisolon als „Rescue-Medikation“ eingesetzt werden durften und nicht auszuschließen ist, dass es durch die konsequente topische Therapie in dem Studiensetting zu einer Verbesserung des Gesamtbildes in beiden Gruppen kam, sodass der Effekt der SIT nicht mehr deutlich genug war. Subgruppenanalysen zeigten in dieser Studie auch keine Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe.

In einer weiteren prospektiven Studie mit einem Depigoid-Hausstaubmilbenextrakt mit ähnlichem Design waren Placebogruppe und Verumgruppe hinsichtlich der Ekzembesserung zwar am Ende der 1-jährigen Behandlungsphase ebenfalls gleichermaßen gebessert, jedoch profitierte die Untergruppe der schwer betroffenen Patienten mit atopischer Dermatitis (SCORAD >50 Punkte) in dieser Gruppe signifikant mehr von der Behandlung als die Placebogruppe (Sager et al., Abstract auf dem EAACI Kongress 2011). Die Tendenz eines guten Effektes der SIT insbesondere bei schwer betroffenen Patienten mit AD zeichnete sich auch in vorherigen Studien ab.

In einer nicht kontrollierten Studie wurden in einem von der Patientenauswahl ähnlich gestalteten Studiendesign Patienten innerhalb von 3 Wochen mit einem Hausstaubmilbenallergoid aufdosiert und dann für einen Zeitraum von insgesamt 6 Monaten mit der Erhaltungsdosis behandelt. In dieser Studie kam es schon während der Aufdosierungsphase zu einer signifikanten Verbesserung des SCORAD mit weiterer Reduktion im Verlauf der Therapie. Auch konnte eine signifikante Abnahme des allergenspezifischen IgE und Zunahme des allergenspezifischen IgG4 im Serum der Patienten unter SIT beobachtet werden [31].

Des Weiteren nahmen in der Subgruppe der Patienten mit besonders ausgeprägter AD und SCORAD >35 die Konzentrationen der Serumfaktoren, die mit der Krankheitsaktivität der AD korrelieren, wie „chemokine (C-C motif) ligand“

(CCL17, CCL22 und IL-16 signifikant ab. Auch für die Therapie mit saisonalen Allergenen ergab eine erste Pilotstudie, die bei erwachsenen AD-Patienten mit ausgeprägter Birkenpollensensibilisierung durchgeführt wurde, positive Effekte auf die Krankheitsausprägung gemessen am SCORAD sowie die Lebensqualität der Patienten [32].

Offene Fragen zur SIT bei AD

Es gibt jedoch noch eine Reihe von Aspekten, die im Zusammenhang mit der Anwendung der SIT bei Patienten mit AD kritisch zu betrachten sind.

Die Auswahl der Patienten, die von einer SIT profitieren könnten, stellt nach wie vor eine diagnostische Herausforderung dar. Bislang basierte die Selektion auf dem Vorhandensein von allergenspezifischem IgE in ausreichender Höhe, nachweisbar im Haut-Prick-Test und im Serum mittels Radioallergosorbent-Test (RAST)-Verfahren, sowie dem klinischen Zusammenhang zwischen Allergenexposition und Verschlechterung der Symptome. Der Atopie-Patch-Test wurde in einigen Studien als ergänzendes diagnostisches Hilfsmittel hinzugezogen. Die Anzahl der Fälle war jedoch nicht ausreichend, um eine endgültige Aussage darüber zu treffen, ob die Selektion der Allergene mit diesem diagnostischen Tool optimiert werden kann.

Die Beobachtung, dass es bei der Behandlung einer einzelnen Sensibilisierung bei multipel sensibilisierten Patienten, wie es bei den AD-Patienten der Fall ist, zu einer vergleichsweise starken Verbesserung der Erkrankung kommt, spricht zusammen mit dem positiven Einfluss der SIT auf verschiedene Serumfaktoren, die als Indikatoren für die Krankheitsaktivität angesehen werden, dafür, dass neben allergenspezifischen möglicherweise auch unspezifische, positiv das Immunsystem der AD-Patienten modulierende Effekte durch die SIT erzielt werden könnten.

Insbesondere Patienten mit sehr schweren Verlaufsformen der AD profitieren von der SIT

Vor allem Patienten mit sehr schweren und ausgeprägten Verlaufsformen der AD

scheinen von der SIT zu profitieren, während bei Patienten mit milden Varianten in den meisten Fällen nur mäßige Erfolge erzielt werden können.

Zudem ist bei der multifaktoriell beeinflussten Erkrankung zu bedenken, dass positive Effekte der SIT vermutlich v. a. in der allergenrelevanten Zeit zu beobachten sein werden, während andere Kofaktoren die Erkrankung sowohl innerhalb als auch v. a. außerhalb dieser saisonalen Einflüsse dominieren könnten.

Die Patientencompliance, in Bezug auf das konsequente Durchführen einer Basistherapie und begleitenden topischen sowie systemischen Therapie ist ausschlaggebend für die Verträglichkeit der Therapie insbesondere in der Aufdosierungsphase und während der Allergensaison. Langzeitbeobachtungen über den Einfluss der SIT auf den Gesamtverlauf der AD und die weitere Entwicklung von anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises liegen bislang ebenfalls noch nicht vor.

Fazit für die Praxis

- Die SIT könnte eine effektive kausale Therapieoption für eine Subgruppe von Patienten mit AD darstellen.
- Die Selektion der geeigneten Patienten einerseits sowie die Auswahl des relevantesten Allergens beeinflussen den therapeutischen Effekt und Erfolg der SIT.
- Weitere multizentrische, placebokontrollierte Studien an phänotypisch gut charakterisierten, umfangreichen Patientenkollektiven sind notwendig, um alle noch offenen Fragen zum Stellenwert der SIT bei der AD suffizient beantworten zu können.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. N. Novak
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
Natalija.Novak@ukb.uni-bonn.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Wissenschaftliche Projekte: Alk Abello, Leti Pharma; Vortragshonorare: Alk Abello, Bencard Allergy Therapeutics.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. Bieber T (2008) Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358(14):1483–1494
2. Novak N (2009) New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. *Allergy* 64(2):265–275
3. Niebuhr M, Werfel T (2010) Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10(5):463–468
4. Elias PM, Schmutz M (2009) Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9(5):437–446
5. Niebuhr M, Kapp A, Werfel T (2007) Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis. *Hautarzt* 58(3):232–236
6. Darsow U, Vieluf D, Ring J (1999) Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *Atopy Patch Test Study Group. J Am Acad Dermatol* 40(2 Pt 1):187–193
7. Novak N, Valenta R, Bohle B et al (2004) FcεpsilonR1 engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 113(5):949–957
8. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A (2003) Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 111(4):869–874
9. Gros E, Bussmann C, Bieber T et al (2009) Expression of chemokines and chemokine receptors in lesional and nonlesional upper skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 124(4):753–760
10. Reekers R, Busche M, Wittmann M et al (1999) Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 104(2 Pt 1):466–472
11. Hennino A, Jean-Decoster C, Giordano-Labadie F et al (2011) CD8+ T cells are recruited early to allergen exposure sites in atopy patch test reactions in human atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 127(4):1064–1067
12. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E et al (1998) A role for th1 and th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 19(8):359–361
13. Mascarell L, Zimmer A, Van OL et al (2011) Induction of allergen-specific tolerance via mucosal routes. *Curr Top Microbiol Immunol* [Epub ahead of print]
14. Senti G, Graf N, Haug S et al (2009) Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 124(5):997–1002
15. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I et al (2008) Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(46):17908–17912
16. Akdis M, Akdis CA (2007) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 119(4):780–791
17. Maintz L, Bussmann C, Bieber T, Novak N (2009) Contribution of histamine metabolism to tachyphylaxis during the buildup phase of rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 123(3):701–703
18. Akdis CA, Blesken T, Akdis M et al (1998) Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 102(1):98–106
19. Larche M, Akdis CA, Valenta R (2006) Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 6(10):761–771
20. Jutel M, Akdis CA (2011) Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 66(6):725–732
21. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR et al (2010) Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy* 40(4):598–606
22. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al (2010) Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 125(1):131–138
23. Klein-Tebbe J, Bufe A, Ebner C et al (2009) Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Arztverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 18:508–537
24. Niebuhr M, Kapp A, Werfel T (2008) Specific immunotherapy (SIT) in atopic dermatitis and food allergy. *Hautarzt* 59(7):544–550
25. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS (1996) Double-blind controlled trial of effect of house-dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 347(8993):15–18
26. Wichmann K, Uter W, Weiss J et al (2009) Isolation of alpha-toxin-producing *Staphylococcus aureus* from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 161(2):300–305
27. Breuer K, Wulf A, Constien A et al (2004) Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 59(9):988–994
28. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H et al (2006) Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 118(6):1292–1298
29. Novak N (2007) Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7(6):542–546
30. Werfel T, Breuer K, Rueff F et al (2006) Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 61(2):202–205
31. Bussmann C, Maintz L, Hart J et al (2007) Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 37(9):1277–1285
32. Novak N, Thaci D, Hoffmann M et al (2011) Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract – a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 155(3):252–256

Eva-Luise-Köhler-Forschungspreis für Seltene Erkrankungen 2012

Die Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen vergibt in enger Kooperation mit der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) zum fünften Mal einen Preis für Forschungsprojekte, die sich seltenen Erkrankungen widmen. Der mit 50.000 Euro dotierte Forschungspreis ist nach der Schirmherrschaft der ACHSE, Frau Eva Luise Köhler, benannt.

Allein in Deutschland sind bis zu 4 Millionen Menschen von einer der über 5.000 Seltenen Erkrankungen betroffen. Viele bedeuten für den Patienten eine deutliche Verminderung der Lebensqualität und der Lebensdauer. Durch den Mangel an Forschung fehlen Medikamente und Therapien. Mit dem Eva-Luise-Köhler-Forschungspreis soll die Durchführung bzw. Anschubfinanzierung eines am Patientennutzen orientierten Forschungsprojektes im Bereich der Seltenen Erkrankungen ermöglicht werden. Der Forschungspreis macht zudem Wissenschaft, Industrie und Gesellschaft darauf aufmerksam, dass die Forschung zu den vordringlichsten Aufgaben der Gesundheitspolitik gehören sollte.

Bewerbungsschluss für den Forschungspreis ist der **3. Oktober 2011**. Am 28. Februar 2012 erfolgt in Berlin die feierliche Vergabe an den oder die Preisträger.

Interessierte Wissenschaftler erhalten detaillierte Informationen zur Bewerbung und die Bewerbungsunterlagen unter www.achse-online.de.

Quelle: Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e. V.), www.achse-online.de