

Aktuelle Aspekte in der Allergologie



Dr. Norbert Weber

Allergie wird von der World Allergy Organization definiert als Überempfindlichkeitsreaktion, die durch einen spezifischen immunologischen Mechanismus ausgelöst wird [1]. In den letzten Jahren wurde eine Reihe weiterer Untersuchungen angestellt zu Prävalenz, zu Änderungen in der Prävalenz, zu möglichen Ursachen für die Zunahme von Allergien. Die diagnostischen Maßnahmen wurden standardisiert. Wir haben klarere Aussagen in Bezug auf Sinn und Unsinn von Karenzmaßnahmen. Wir haben effektive und nebenwirkungsärmere Medikamente zur symptomatischen Therapie von Allergien der oberen und unteren Atemwege. Schließlich zeigt sich in zunehmendem Maße die Wirksamkeit und Sicherheit der Spezifischen Immuntherapie als kausaler Therapieansatz.

Im Folgenden sollen einige neuere Aspekte zur Ätiologie, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von allergischen Erkrankungen angeführt werden.

Epidemiologie der Allergie

Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen belegen eine Zunahme der Diagnosen von Asthma, Pollinosis und Ekzem. So zeigt eine Reihe von Studien, dass die Prävalenz von Asthma Jahr für Jahr um etwa fünf Prozent zunimmt [2]; die Häufigkeit der allergischen Rhinitis stieg von zehn Prozent im Jahr 1991 auf 18 Prozent im Jahr 1998 an. Nicht ganz identisch mit manifestem allergischem Asthma oder Rhinitis ist die Prävalenz der Sensibilisierungen, das heißt der Nachweis von allergenspezifischen IgE-Antikörpern im Serum. Auch bei dieser Methode zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz von 27 auf 31 Prozent im Zeitraum zwischen 1990 und 1998 [3]. Prävalenz und Trends in der Prävalenz sind abhängig von Region, Altersspanne der untersuchten Personen, Manifestationsform der Allergie und diagnostischen Methoden. Dies erklärt auch Widersprüche in den Aussagen. Nachdem etwa 45 Prozent der jungen Erwachsenen gegen Inhalationsallergene sen-

sibilisiert sind, ist in den nächsten Jahrzehnten mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz von Sensibilisierungen zu rechnen [3].

Wir wissen inzwischen mehr über den Einfluss von Umweltschadstoffen auf Entstehung und Verstärkung von Sensibilisierungen bzw. von allergischen Beschwerden. Zu unterscheiden ist zwischen allergieverursachenden und allergiefördernden Faktoren [4]. Eine besondere Gefährdung geht von Dieselruß aus. Kinder in verkehrsbelasteten Regionen wiesen erhöhte Sensibilisierungsraten gegen Pollen und verstärkte Symptome der allergischen Rhinitis auf [5]. Dieselruß zerstört die Integrität der Pollenoberfläche; es werden vermehrt allergenhaltige Proteine freigesetzt; es verändern sich auch die immunhistochemischen Charakteristika dieser Proteine, somit eine quantitative und qualitative Veränderung [4]. Je höher die Ozonkonzentration, umso höher ist die Sensibilisierungsrate im folgenden Jahr [6]. Bei der Pollenallergie hat sich auf Grund der klimatischen Veränderungen in den letzten zehn bis 15 Jahren das Sensibilisierungsspektrum zugunsten der Baumpollen verschoben; begleitend haben die assoziierten Nahrungsmittelallergien in Form des Oralen Allergiesyndroms zugenommen [7]. Die Hygienehypothese, vor etwa 15 Jahren entwickelt, war eine attraktive Hypothese zur Erklärung der Zunahme der weltweiten Prävalenz. Zwischenzeitlich zeigen sich Widersprüche und Ungereimtheiten. So schützen durchgemachte Infekte in der Kindheit nicht durchwegs vor Allergien; es muss zwischen den Erregern und zwischen den Übertragungswegen unterschieden werden. Auch die Wurminfektion als Schutz vor Allergie ist kein eindeutiger Schutz; die Asthma-Prävalenz ist nicht geringer, jedoch der Schweregrad des Asthmas [8]. Weitgehend gesichert wiederum ist die geringe Atopie-Prävalenz bei Kindern, die im landwirtschaftlichen Milieu aufgewachsen und damit einer hohen Endotoxinkonzentration als Schutzfaktor exponiert sind. Der Einfluss von Impfungen ist noch ungeklärt. Es gibt Untersuchungen, die belegen, dass Vakzination unter anderem gegen Pertussis, Masern und Mumps mit einem signifikant vermindertem Atopierisiko korreliert [9]. Dem gegenüber stehen jedoch Aussagen, dass Impfungen keinen Schutz vor einer Atopie bewirken. Dies berührt nicht die generelle Empfehlung, Kinder aus Atopikerfamilien (auch) zu impfen [8]. Kasuistiken

weisen auf versteckte Allergenquellen hin. In Schlafzimmern von Asthmakindern stellte man in der Luft Allergene von Mäusen in relevanter Konzentration fest; es zeigte sich eine Assoziation mit Essensresten und Rissen und Löchern in der Wand [10]. In synthetischen Kopfkissen wurden bis 16 verschiedene Pilzspezies, insbesondere *Aspergillus fumigatus*, mit mehreren tausend Sporen pro Gramm Kissen nachgewiesen [11].

Diagnostik bei Allergie

Durch die Einführung monoklonaler Antikörper ist es möglich, Allergene genauer zu charakterisieren und B-Zell-Epitope zu definieren. Eine Fülle von Einzelallergenen mit ihrer Aminosäuresequenz, eingeteilt in Major-, Intermediär- und Minorallergene in Pollen, Schimmelpilzen und Lebewesen sowie in tierischen und vegetabilen Nahrungsmitteln wurde identifiziert. Es wurden in verschiedenen Pflanzen Panallergene (zum Beispiel die so genannten „pathogenesis related proteins“) entdeckt, die – unabhängig von der botanischen Herkunft – für Kreuzallergien verantwortlich sind [12]. Die Anwendung von rekombinanten Allergenen mit Pan-/Markerallergencharakter ermöglicht die Differenzierung zwischen Kosensibilisierungen und echten Kreuzallergien, wodurch sich Zusammenhänge in der Symptomatologie erklären [13]. Die Unverträglichkeit von Krusten- und Weichtieren bei einem Teil der Patienten mit Hausstaubmilbenallergie findet ihre Begründung durch das gemeinsame Allergen, dem Tropomyosin [14]. Eine Sensibilisierung gegen *Ficus benjamina* kann mit einer Unverträglichkeit von Feigen einhergehen. Kreuzreagierende Epitope konnten identifiziert werden [15].

Rekombinante Allergene können durch Anreicherung von wichtigen Major-Allergenen Immuntherapie und Allergietests verbessern [13]. Ziel ist eine hohe Sensitivität und Spezifität der Testlösungen, oder besser, die Bestimmung der optimalen diagnostischen Konzentration, welche ein optimales Verhältnis von Sensitivität und Spezifität darstellt und somit die höchste Trefferquote besitzt [16].

Es wurden Leitlinien für die Durchführung diagnostischer Maßnahmen erarbeitet. Bisher waren unterschiedliche Verfahren für bron-

chiale Provokationstests und verschiedene Maße für die Reaktion auf bronchokonstriktiv wirkende Reize empfohlen worden. Diese neuen Leitlinien sollen die Verfahren standardisieren und eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen ermöglichen. Leitlinien erheben nicht den Anspruch auf fortdauernde Verbindlichkeit. Sie werden nach fünf Jahren auf ihre Aktualität überprüft. Bis dahin sollen formalisierte Verfahren zur Evidenzbeurteilung in den Erstellungsprozess eingeführt werden [17].

Karenzmaßnahmen bei Allergie

Zwischenzeitlich wurden evidenzbasierte und konsenterte Leitlinien zur Allergieprävention erarbeitet. Aus einer Fülle von Empfehlungen finden wir Angaben über die gesicherte (Empfehlungsgrad A) oder weitgehend gesicherte (Empfehlungsgrad B) Effizienz von Karenzmaßnahmen. Ausschließliches Stillen über vier Monate hat die höchste

Empfehlungsklasse, ebenso die Empfehlung, Beikost nicht vor dem vollendetem vierten Lebensmonat einzuführen; die Wirksamkeit des Stillens bis sechs Monate kann hingegen nicht belegt werden [18]. Der präventive Effekt der Haustierhaltung wurde in mehreren Untersuchungen dargestellt. Die Datenlage hierzu ist jedoch widersprüchlich; einige der Untersuchungen weisen methodische Mängel auf. Nach wie vor gilt die Empfehlung, dass Kinder mit allergischem Asthma und Haustierallergien Kontakte zu Haustieren meiden sollten. Die Anschaffung von Feltieren als Präventionsmaßnahme ist nicht zu empfehlen. Frühe Hundehaltung ist nach den vorliegenden Daten nicht mit einem höheren Allergierisiko verbunden [18]. Bei Hausstaubmilbenallergie ist es wahrscheinlich, dass eine reduzierte Exposition gegenüber Hausstaub im Sinne einer sekundärpräventiven Maßnahme das Erkrankungsrisiko senken kann [18]. Als effektive Maßnahme gilt das Encasing der Matratze [19]. Studien zu Prä-

ventionsmaßnahmen gegenüber Hausstaubmilbe haben meist nur bescheidene klinische Effekte beschrieben [20]. Ein Innenraumklima, das Schimmelpilzwachstum begünstigt (hohe Luftfeuchtigkeit, mangelnde Ventilation) sollte zur Allergieprävention vermieden werden. Unstrittig ist, dass aktive und passive Exposition gegenüber Zigarettenrauch das Allergierisiko, insbesondere das Asthmarisiko erhöht und damit zu meiden ist; dies gilt auch während der Schwangerschaft [18]. Es gibt Hinweise, dass eine frühzeitige unspezifische Immunstimulation (Besuch einer Kindertagesstätte in den ersten zwei Lebensjahren, größere Geschwisterzahl, ländliche Wohnung) vor der Entwicklung allergischer Erkrankungen schützen kann, ebenso dass die Gabe von *Lactobacillus GG* präventive Effekte zeigt. Es müssen jedoch erst weitere Präventionsstudien zeigen, ob sich hieraus eine einfache und wirkungsvolle Präventionsempfehlung ableiten lässt [19].

Anzeige

SONORING Schmitt-Haverkamp

*) zzgl. MwSt.. Abholpreis bedeutet: System wird nach Einweisung in einer unserer Sonotheken vom Kunden selbst mitgenommen.

***) 54 Monate, 10% Restwert.
zzgl. MwSt.. Freibleibend, vorbehaltlich der Bonitätsprüfung. Angenommen wurden 20 Arbeitstage pro Monat.

Besuchen Sie uns in einer unserer Sonotheken. Dort können Sie in aller Ruhe und Sorgfalt aus einer Vielfalt von Systemen das für Sie optimale Gerät wählen.

Unsere 5 Sonotheken:
Deggendorf • Dresden
Erlangen • Memmingen • München

**NEU!
DIREKT
NEBEN KVB**

Zentrale und neue Sonothek
Elsenheimerstraße 41 • 80687 München
Tel. 089 / 30 90 99 0 • Fax. 089 / 30 90 99 30
E-Mail: info@schmitt-haverkamp.de
www.schmitt-haverkamp.de

Abhol-Barpreis* 8.750,-€
oder Leasing für 8,50€/Arbeitstag **

inkl. einer Sonde Ihrer Wahl und Drucker

Mobiles Ultraschall-System mit Flatscreen-Monitor.

- Cine-Memory 128 Bildern
- Frequenzumschaltbare Sonden
- Bildspeicherung auf Festplatte
- Ethernet-Anschluss
- Messprogramme für alle Anwendungen
- Zukunftssicher, System entspricht den strengen Qualitätsrichtlinien der KVB.

TOSHIBA
famio5



Therapie der Allergie

Wir haben im Vergleich zu früheren Jahren wirkungsvollere Medikamente zur symptomatischen Behandlung von Allergien der oberen und unteren Atemwege. Bei rhinokonjunktivaler Symptomatik weisen die Antihistaminika der neueren Generation ein günstiges Wirkungs-Nebenwirkungsprofil auf. Sie beeinflussen mit Ausnahme von Levotetirizin die psychomotorische Leistung nicht, einer früher den Alltag erheblich beeinträchtigenden Nebenwirkung [21]. Sie führen zu keinen Rhythmusstörungen oder anticholinergen Effekten. Sie sind keine abschließlichen Rezeptorantagonisten mit hoher Rezeptorbindungsaffinität und -selektivität, sondern besitzen zahlreiche Angriffspunkte in der allergischen Entzündungskaskade. Sie hemmen unter anderem die Eosinophilenmigration [22], die Lymphozytenaktivierung und die Expression von Adhäsionsmolekülen [21]. Sie vermögen allergische Symptome auch außerhalb des Nasenschleimhautorgans meist ausreichend zu coupieren. Neuere topische Kortikoide mit günstigen galenischen Eigenschaften (Thixotropie) reduzieren die nasale Symptomatik bereits bei einmal täglicher Applikation. Sie wirken nicht nur auf die Symptomatik, sondern sind auf Grund ihrer antientzündlichen Potenz auch in der Lage, die Nasenschleimhaut zu rekonstituieren und ein histologisch normales Nasenepithel wieder herzustellen (Abbildung 1) [23]. Sie haben eine allenfalls minimale systemische Bioverfügbarkeit. In ihrer Wirkung auf die nasale Obstruktion sind sie den Antihistaminika überlegen [24]. Antihistaminika und topische Kortikoide sind keine Konkurrenten, sondern stellen bei schwereren Erkrankungsgraden eine sinnvolle Synergie dar [25, 26]. Analog zur Klassifizierung bei Asthma wird die allergische Rhinitis in eine intermittierende und persistierende Form unterteilt mit Definition der Schweregrade „gering“ und „mäßig-schwer“ [27].

Zur Therapie des Asthma bronchiale wurde ein an der Symptomatik und an der Lungenfunktion orientiertes Stufenschema erarbeitet. Die Behandlungsziele wurden von der Global Initiative for Asthma (GINA) vorgegeben. Sie sind auf weitgehende Beschwerdefreiheit einschließlich Vermeidung von Exazerbationen und Notfallbehandlungen ausgerichtet [28]. Die Behandlung mit Dinatrium-Cromoglicinsäure beim Erwachsenen und mit Theophyllin ist in den Hintergrund getreten zugunsten von lang wirksamen Beta-2-Agonisten. Beta-2-Agonisten wirken nicht nur bronchospasmolytisch, sie reduzieren auch die Bronchokonstriktion bei Allergenexposi-

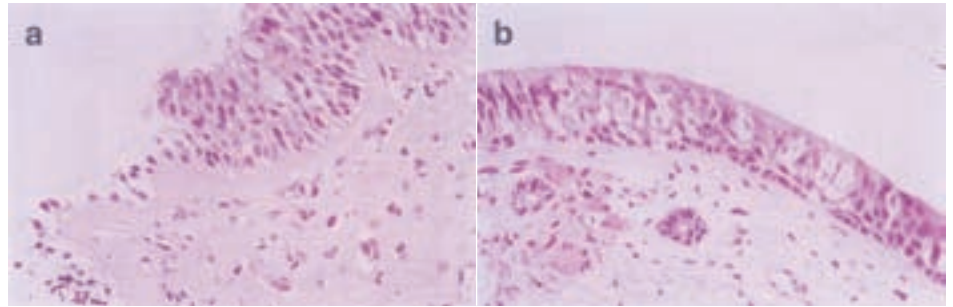


Abbildung 1: Nasenschleimhaut bei perennierender allergischer Rhinitis: (a) vor, (b) nach einjähriger Behandlung mit Mometason.
(Quelle: *Otolaryngology – Head and Neck surgery* 1998; 118: 648–654)

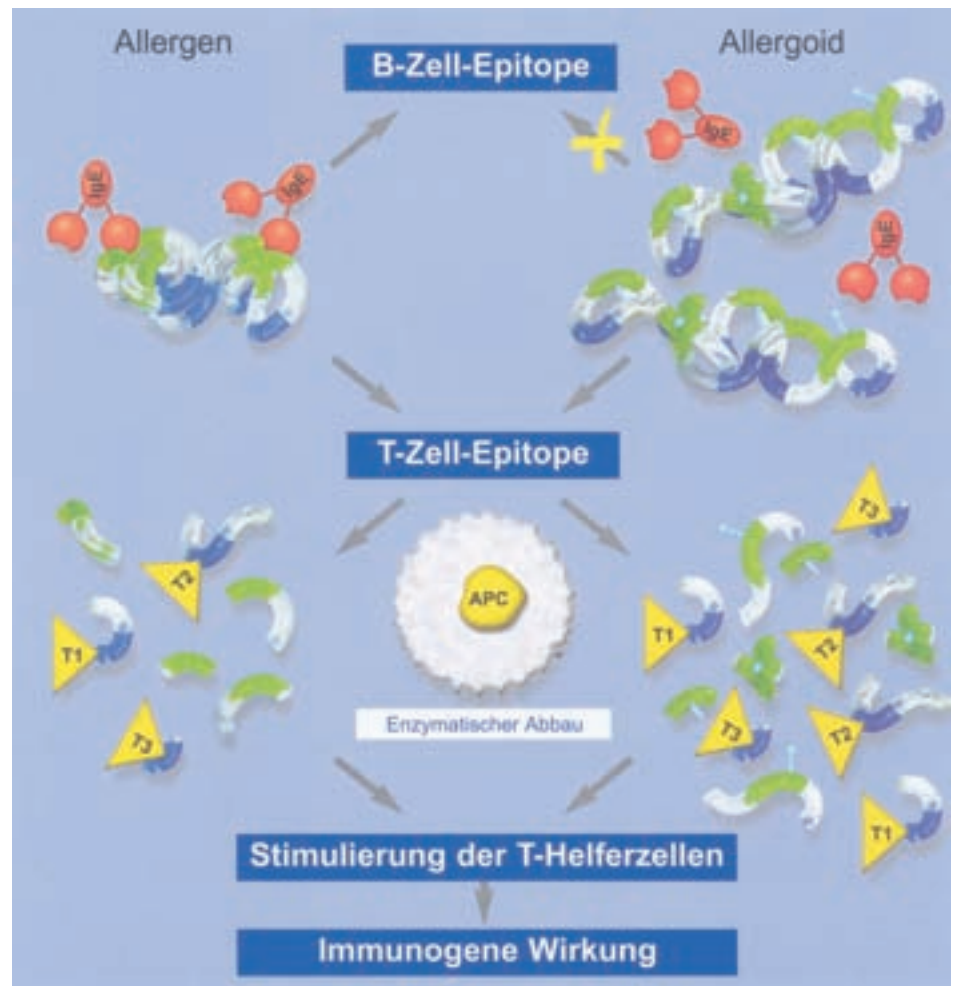


Abbildung 2: B- und T-Zell-Epitope; Wirkung der Allergoide.

(Quelle: *Allergopharma*)

tion [29]. Es existieren Vorgaben zur Eskalation und (nach Erreichen der Therapieziele) zur Deeskalation der Behandlung [30]. Nach Einführung des Leukotrienantagonisten Montelukast zeigten mehrere Studien die antientzündliche Potenz dieser Wirkgruppe [31]; Montelukast wirkt sowohl auf die oberen als auch die unteren Atemwege. In einer multizentrischen Studie führte Montelukast

zu einer signifikanten Symptomverbesserung der saisonalen allergischen Rhinitis und einer gleichzeitigen Verbesserung der Asthmasymptomatik bei Patienten, die sowohl unter einer allergischen Rhinitis als auch unter Asthma litten [32]. Für manche Patienten bietet die einfache Einnahme (einmal täglich orale Gabe) einen Vorteil gegenüber inhalativen Medikamenten. Trotz ihrer Wirkung als

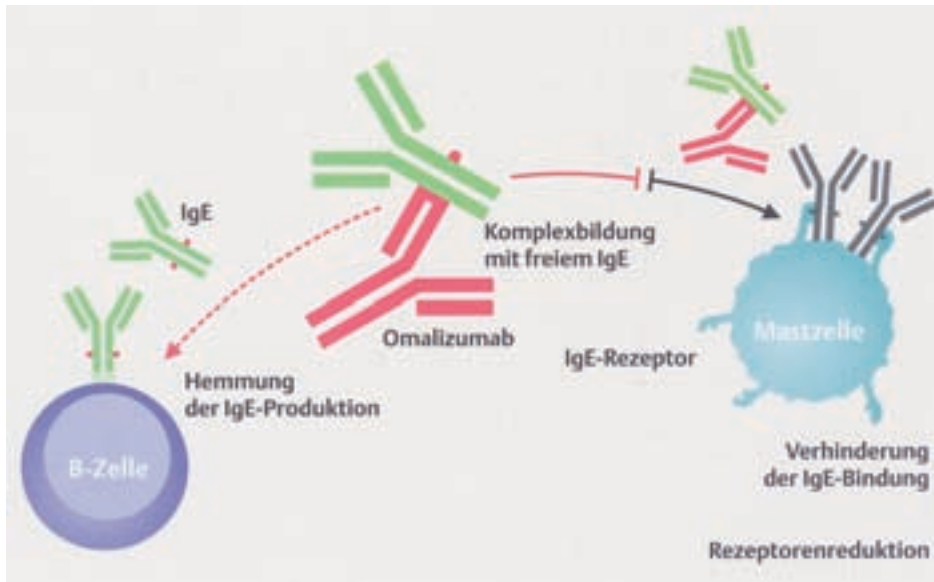


Abbildung 3: Omalizumab: Hemmung der IgE-vermittelten Immunreaktion.

(Quelle: Novartis)

Controller-Substanz zeigte sich jedoch auch, dass Leukotrien-Antagonisten den inhalativen Kortikoiden unterlegen sind [33].

Die spezifische Immuntherapie (SIT) kann als zielgerichtete Immunmodulation verstanden werden. Grundprinzip der Wirkung ist eine Abschwächung der durch TH2-Zellen dominierten Immunantwort mit Bildung regulatorischer T-Zellen [34, 35]. Sie greift multidirektional in die allergische Entzündungsreaktion ein und hat somit einen kausalen Therapieansatz. Durch chemische Modifizierung der Allergene (Zerstörung der koformationsabhängigen B-Zellepitope) werden Allergoide hergestellt. Sie reduzieren die Allergenität, ohne die immunogene Wirkung zu beeinträchtigen (Abbildung 2). Durch die verringerte IgE-Kreuzreaktivität sind höhere Antigen Dosen einsetzbar [36, 37]. Die Wirksamkeit der SIT ist durch zahlreiche Studien belegt. Fortschritte in der Standardisierung der Therapiepräparate haben Sicherheit und Wirksamkeit weiter verbessert. Es finden sich gute Ansprechraten bei Rhinokonjunktivitis und Asthma mit Sensibilisierung gegen Pollen oder Hausstaubmilben, in einigen Studien auch gegen Tierhaare [35, 38]. Die Langzeiteffekte sind gut belegt [39, 40]. Neusensibilisierungen werden reduziert, ebenso der Etagenwechsel, der Übergang einer allergischen Rhinitis in ein Asthma [41, 42]. Erste Untersuchungen zur Wirksamkeit der SIT mit rekombinanten Allergenen sind vielversprechend [43]. Bei Insektengiftallergie kann die SIT lebensrettend wirken, insbesondere bei

Mastozytose. Verschiedene IT-Protokolle während der Einleitungsbehandlung (Rush-, Ultra-Rush-IT) wurden durchgeführt und wurden analysiert. Sicherheit und Durchführbarkeit wiesen keine Unterschiede auf [44]. Der Stellenwert der sublingualen Immuntherapie (SLIT) wird noch diskutiert. Nach bisherigen Erkenntnissen kann die SLIT zur Behandlung der Rhinokonjunktivitis bei Pollen- oder Hausstaubmilbenallergie eingesetzt werden; bei Asthma und bei der Behandlung von Kindern steht der Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit noch aus [45]. Die geringen Nebenwirkungsrate und die bequeme Form der Applikation sind hervorzuheben, sodass sie durchaus eine Therapieoption für eine definierte Patientengruppe darstellt [46]. Wichtig für den Behandlungserfolg bei der SLIT ist eine 50- bis 100-fache Dosis im Vergleich zur subkutanen Applikation [27]. Eine weitere Option kann die „Allergietablette“ darstellen, die einmal täglich vom Patienten zu Hause eingenommen wird. In einem großen klinischen Prüfprogramm reduzierte die „Grastablette“ nach nur zehnwöchiger Einnahme die Symptome der allergischen Rhinitis um 37 Prozent und verringerte den Bedarf an symptomatisch wirksamen Medikamenten um 41 Prozent bei guter Verträglichkeit [47].

Trotz leitliniengerechter Behandlung gelingt es nicht bei allen Patienten mit allergischem Asthma, die Erkrankung vollständig zu kontrollieren. Ein Ende 2005 auf den Markt gekommenes Medikament könnte in diesen

Fällen eine Therapiemöglichkeit darstellen. Das Wirkprinzip ist einfach: Humanisierte monoklonale Anti-IgE-Antikörper binden frei zirkulierende IgE-Antikörper. Diese Antikörper sind damit nicht mehr in der Lage, an Mastzellen oder Basophile Granulozyten zu binden (Abbildung 3); begleitend geht die Zahl der hochaffinen IgE-Rezeptoren (FcεRI) zurück [48]. Die allergische Kettenreaktion wird somit kurz nach Einleitung bereits blockiert. Die bisherigen Studien sind vielversprechend: Abschwächung der allergischen Sofort- und Spätreaktion [49], Reduktion der Asthma-Exazerbationen und damit der stationären Aufnahmen und der Notfallbehandlungen [50]. In der INNOVATE-Studie zeigte sich eine Abnahme des Bedarfs an inhalativen Kortikoiden, eine Verbesserung der Lungenfunktion und der asthmarelevanten Lebensqualität [51]. Omalizumab findet seine Indikation als Add-on-Therapie bei allergischem Asthma der Stufe 4 nach GINA. Die Applikation erfolgt subkutan in zwei- bis vierwöchigen Abständen in einer Dosierung abhängig von Körpergewicht und Gesamt-IgE-Spiegel. Nach Beendigung der Behandlung endet auch die Wirksamkeit.

Maßnahmen zur Karenz, zur Prophylaxe von Allergien, die Spezifische Immuntherapie oder die Therapie mit Omalizumab können mit hohen Kosten einhergehen. Dies stößt bei manchen Kostenträgern auf Widerstand. Es existieren Kosten-Nutzen-Rechnungen, nach welcher Zeit diese Maßnahmen durch Reduktion ambulanter und stationärer Kosten bzw. durch Reduktion der volkswirtschaftlichen Belastung die zunächst höheren Kosten ausgleichen. Eine Frage wird hierbei unbeantwortet bleiben: Wie viele Euro ist die durch diese Maßnahmen erzielte Verbesserung der Lebensqualität wert? Gerade in den letzten Jahren sind auf dem Gebiet Allergologie große Fortschritte erzielt worden. Wir stehen vor der Frage: Ist das medizinisch Machbare auch bezahlbar, wie viel ist es uns wert? Diese Frage betrifft die Kostenträger und diejenigen, welche die Kosten tragen – wir alle.

Das Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Norbert Weber, Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Klinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie (Leiter: Professor Dr. Karl Häußinger), Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting, E-Mail: n.weber@asklepios.com