

Dosisfindungsstudie mit monomeren Gräserpollenallergoiden

Carbamylierte monomere Allergoide für die sublinguale Immuntherapie gelten als wirksam und sicher. In einer vierarmigen randomisierten Doppelblindstudie mit Gräserpollenallergikern wurde die optimale Therapiedosis gesucht.

Carbamylierte monomere Allergoide werden seit längerem in der sublingualen Immuntherapie eingesetzt. Eine Metaanalyse dokumentiert Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Gräserpollen- und Hausstaubmilbenallergien. In einer prospektiven, randomisierten Phase-II-Multicenterstudie sollte jetzt die optimale Dosis für die Behandlung der Gräserpollenrhinokonjunktivitis ermittelt werden.

Dazu erhielten 158 erwachsene Patienten mit einer mäßigen bis schweren gräserpollenbedingten Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis doppelblind das monomere Gräserpollenallergoid in Dosierungen von 300, 600, 1.000 und 2.000 UA einmal täglich über zwölf Wochen. Zu

Beginn und an den Tagen 28 und 84 wurde ein konjunktivaler Provokationstest (CPT) mit ansteigenden Allergendosen durchgeführt. Primäres Studienziel war die Veränderung der Allergenschwellendosis im CPT zwischen Therapiebeginn und -ende. Ein Rückgang um mehr 60 % wurde als klinisch relevant definiert.

Nach zwölf Wochen hatte sich die CPT-Allergenschwellendosis bei 70,4 % der Patienten in der 300 UA-Gruppe, bei 62,9 % der 600 UA-Gruppe, bei 76,7 % der 1.000 UA-Gruppe und bei 66,7 % der Patienten der 2.000 UA-Gruppe reduziert. 54,3 %, 47,6 %, 59,0 % und 51,4 % der Patienten in den einzelnen Behandlungsgruppen zeigten nach Therapieende überhaupt keine konjunktivale Provokationsreak-

tion mehr. Eine Therapieresponse war bereits nach vier Wochen zu erkennen, auch hier schnitten die Patienten unter 1.000 UA/d am besten ab. Statistisch signifikante Unterschiede bei den objektiven Therapieergebnissen ergaben sich nicht, die Prüfarzte bewerteten jedoch (ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit) den klinischen Therapieerfolg in der Dosisgruppe mit 1.000 UA mit $p < 0,05$ signifikant besser als in den drei anderen Gruppen. Die Verträglichkeit war gut, schwere Reaktionen traten nicht auf.

Fazit: In einer Dosisfindungsstudie zur sublingualen Immuntherapie mit monomeren Gräserpollenallergoiden ergaben sich im konjunktivalen Provokationstest bei einer Dosis von 1.000 UA täglich die besten Therapieergebnisse, knapp 60 % dieser Patienten zeigten nach zwölf Wochen überhaupt keine CPT-Reaktion mehr.

Dr. Barbara Kreutzkamp

Mösges R et al. Dose-finding study of carbamylated monomeric allergoid tablets in grass-allergic rhinoconjunctivitis patients. *Immunotherapy* 2017;9:1225–38

Urtikaria: Phänotypisierung per Basophilen-Immunologie

Bei der chronischen Urtikaria spielen neben Mastzellen auch die Basophilen eine wichtige Rolle. Allerdings ist die Basophilen-Pathophysiologie bei den Patienten nicht einheitlich. Eine Studie suchte nach unterschiedlichen Immunreaktionsmustern.

Klinisch ist die chronische Urtikaria (CU) gut beschrieben, die Erforschung der zugrunde liegenden Pathomechanismen ist noch nicht ganz so weit. Nach wie vor gelten Mastzellen als die wichtigsten Effektorzellen, neuere Untersuchungen fokussieren nun auf die ebenfalls histamin- und zytokinfreisetzenden Basophilen, deren Immunfunktionen und Zahl bei vielen CU-Patienten verändert ist. Bisherige Befunde lassen allerdings vermuten, dass der klinisch definierten CU verschiedene Basophilen-Pathologien zugrunde liegen. Eine monozentrische Studie an der Universität Marburg dokumentierte nun phänotypische und funktionelle Unterschiede bei den peripheren Basophilen bei CU-Patienten.

Dazu wurden aus den Seren von 60 CU-Patienten sowie zu Kontrollzwecken von zehn Patienten mit einer IgE-vermittelten allergischen Rhinitis und von zehn gesunden Probanden die isolierten Basophilen unter anderem auf ihre Reaktivität bei Aktivierung durch spezifisches anti-FcεRI sowie zur Kontrolle auf IgE-unabhängiges fMLP (N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin) untersucht. Zusätzlich quantifizierten die Forscher die Expression der Immunglobulin-Rezeptoren FcεRI und FcεRII auf den Basophilen sowie die oberflächengebundenen IgE- und IgG-Antikörper und bestimmten den Titer von Autoantikörpern gegen Thyroid-Peroxidase (TPO).

Insgesamt konnte das Team bei den CU-Patienten drei immunologisch unterschiedlich reagierende Basophilen-Phänotypen unterscheiden und identifizierte dabei auch erstmalig eine neue Subgruppe. Die Basophilen dieser Patienten waren gegenüber einer FcεRI-Stimulation inert, exprimierten kaum FcεRI und FcεRII und banden nur geringe IgE- und IgG-Antikörper. Die Patienten hatten eine Basopenie und gleichzeitig erhöhte TPO-Antikörpertiter sowie insgesamt schwerere Krankheitssymptome.

Fazit: CU-Patienten lassen sich aufgrund der immunologischen Reaktionen ihrer peripheren Basophilen sowie der Basophilenzahl im Serum unterscheiden, teilweise korreliert der Phänotyp mit der klinischen Symptomatik. Ob das auch therapeutisch genutzt werden kann, müssen weitere Studien zeigen.

Dr. Barbara Kreutzkamp

Rauber MM et al. Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2017; 72: 1904–11