

Pathogenese allergischer Erkrankungen

Allergische Multimorbidität und solitäre Rhinitis sind unterschiedliche Entitäten

Nach heutigem Wissensstand leiden über 85 Prozent aller Asthmatiker auch an einer Rhinitis. Jedoch haben nur etwa 20 bis 30 Prozent der Rhinitispatienten auch ein Asthma. Es scheine hier unterschiedliche und klar abgrenzbare Pathomechanismen zu geben, berichtete Prof. Jean Bousquet (Montpellier, F) beim Digital Congress 2020 der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Wichtige Hinweise auf dem Weg zur präzisen Phänotypisierung allergischer Erkrankungen lieferte MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy) – ein europäisches Grossprojekt, das die Mechanismen der Entstehung von Allergien untersuchte (1). In diesem Projekt wurden die Daten von 44 000 Kindern aus 14 europäischen Geburtskohortenstudien ausgewertet. Von insgesamt 18 000 Kindern lagen Daten im Alter von 16 Jahren, für viele der Kinder auch Informationen aus Genom- und Proteomuntersuchungen vor. Die Auswertung dieser Daten zeigte, dass Multimorbidität nicht allein durch das Vorliegen von spezifischem IgE beeinflusst wird (2). Vielmehr liegen der Multimorbidität ein spezifischer Genotyp und ein spezifischer Phänotyp zugrunde. Sensibilisierungen und Krankheitsausprägungen scheinen sich dabei eher zufällig zu entwickeln. «MeDALL liess darauf schliessen, dass es einen polysensibilisierten, multimorbiden Phänotyp gibt», berichtete Bousquet. Eine Symptompersistenz war dabei mit dem Vorliegen einer Multimorbidität assoziiert.

In der Studie MASK wurden die Symptome Rhinitis, Asthma und Konjunktivitis mithilfe einer App auf einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst; in einer anschliessenden Auswertung wurden die Assoziationen zwischen den VAS-Ergebnissen für diese 3 klinischen Entitäten beurteilt (3). Dabei zeigte sich, dass nur wenige Patienten mit einem hohen Asthmascore auch einen hohen Rhinitisscore aufwiesen. Dagegen gab es Patienten, die trotz eines hohen Rhinitisscores kein Asthma hatten. Patienten, die sowohl Rhinitis als auch Asthma hatten, wiesen eine signifikante Korrelation der VAS-Werte für beide Erkrankungen auf. Ein sehr ähnlicher Zusammenhang zeigte sich auch bei der Korrelation der VAS-Scores von Rhinitis und Konjunktivitis.

Insgesamt zeigten sich die höchsten VAS-Scores bei denjenigen, die Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma als Komorbiditäten hatten, während die VAS-Scores bei denjenigen, die nur eine Rhinitis hatten, am niedrigsten waren. Es gab also auf der einen Seite einen extrem allergischen Phänotyp, der mit mehreren allergischen Erkrankungen assoziiert war, und auf der anderen Seite den reinen Rhinitisphänotyp mit begrenzter Symptomatik (3).

Erkenntnisse aus der klassischen Epidemiologie

Verschiedene epidemiologische Studien haben sich mit dem Einfluss von Komorbiditäten auf IgE und Symptomatik beschäftigt. In der Studie EGEA wurde gezeigt, dass Patienten, die zusätzlich zu Asthma oder Rhinitis auch eine Konjunktivitis hatten, höhere IgE-Spiegel gegen Allergene aufwiesen (4). Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen gibt es zwischen Rhinitis und Rhinokonjunktivitis sowohl klinische Unterschiede als auch Unterschiede in der allergischen Sensibilisierung, und zwar sowohl bei den Patienten mit als auch bei denjenigen ohne Asthma (4).

In der portugiesischen Studie ICAR wurden 728 Erwachsene untersucht. Ermittelt wurde hier die Prävalenz der Augensymptome in Abhängigkeit von der nasalen Symptomatik (5). Rhinitispatienten, deren nasale Symptome zu einer Beeinträchtigung führten, hatten doppelt so häufig auch eine Augensymptomatik wie diejenigen, die keine Beeinträchtigung durch ihre nasale Symptomatik berichteten. In der gleichen Studie wurde auch schwereres Asthma untersucht. Auch hier erwies es sich als hilfreich, in der weiteren Phänotypisierung die Augensymptomatik zu berücksichtigen. Es zeigte sich, dass Asthmapatienten häufig auch eine Konjunktivitis aufwiesen. Daher erscheint es laut Bousquet sinnvoll, über eine neue Einteilung allergischer Erkrankungen nachzudenken. Die Konjunktivitis sollte dabei das erste Kriterium sein, da sie bereits einen Hinweis auf allergische Sensibilisierungen sowie auf den Schweregrad einer Rhinitis liefert.

Im Jahr 2015 wurde die MeDALL-Hypothese aufgestellt – sie besagt, dass allergische Multimorbidität und IgE-Polysensibilisierung mit dem Wiederauftreten oder der Persistenz des fetalen Signalweges vom Typ 2 assoziiert sind (6). Aus Sicht der Embryologie stammten Lunge auf der einen Seite und Nase und Mund auf der anderen Seite von unterschiedlichen Keimblättern ab, erläuterte Bousquet: Die Bronchien stammen aus dem Endoderm, Nase und Mund dagegen aus dem Ektoderm. Bereits im Jahr 2004 wurde von Bousquet und seiner Arbeitsgruppe postuliert, dass das Remodelling mit den Strukturen assoziiert ist, die aus Endoderm und Ektoderm stammen, während die Typ-2-Signalaktivierung, die das Re-

modelling induziert, aus dem Mesoderm stammt. Asthma, Rhinitis und atopische Dermatitis sind demnach unterschiedliche Ausprägungen dieser immunologischen Imbalance, die diese verschiedenen Strukturen betreffen kann.

Zur Untermauerung ihrer Hypothese führten die an MeDALL beteiligten Wissenschaftler eine Transkriptomstudie durch, in der sie die Genexpressionssignaturen bei 785 Kindern und Jugendlichen mit Asthma, atopischer Dermatitis und Rhinitis als singuläre Erkrankungen sowie bei Multimorbidität auswerteten (7). Das Ergebnis: Es gibt kein einzelnes Gen, das mit atopischer Dermatitis oder Asthma als Einzelerkrankung assoziiert wäre. Bei Rhinitis als Einzelerkrankung sowie bei Multimorbidität ergab sich dagegen ein anderes Bild: Dort zeigte sich jeweils eine typische Genaktivierung, wobei keine Überlappung zwischen beiden Entitäten in der Genaktivierung vorlag. «Es existiert also eine komplette Trennung», betonte Bousquet. Die Genloci, die bei den Patienten mit Multimorbidität eine hohe Replikationsrate zeigten, waren mit IL-5 und IL-33 assoziiert. Dagegen wiesen bei den Patienten mit solitärer Rhinitis die meisten hoch replizierenden Gene eine Assoziation mit TLR (Toll-like-Rezeptoren) auf; zudem fanden sich hier lokale Unterschiede, welche TLR-assoziierten Gene replizierten. Erst über die TLR-Aktivierung kommt es über die Freisetzung von IL-33 auch zur Ausbildung einer TH2-Reaktion. «Deshalb denken wir, dass Rhinitis als Einzelerkrankung TLR-abhängig ist. Aufgrund einer Aktivierung von TLR durch Allergene kommt es zur Immunreaktion», erläuterte Bousquet. Bei Rhinitis und Asthma findet man beides – sowohl die Polysensibilisierung über IL-33 als auch die Eosinophilenaktivierung über IL-5. Das erklärt auch, warum bei Patienten mit Rhinitis und Asthma die Eosinophilenspiegel typischerweise höher sind als bei alleiniger Rhinitis. Mit dieser Studie konnte somit auf Transkriptomebene ein klarer Unterschied zwischen Rhinitis als Einzelerkrankung sowie Rhinitis in Assoziation mit Asthma gefunden werden.

In diesem Zusammenhang ist es laut Bousquet auch interessant, dass die Rhinitis als Einzelerkrankung später im Leben auftritt als die mit Asthma assoziierte Rhinitis.

Rhinitis als Einzelerkrankung und Rhinitis in Assoziation mit Asthma seien daher aus heutiger Sicht zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten, betonte Bousquet. Das erklärt, warum nur 20 bis 30 Prozent der Rhinitispatienten ein Asthma aufweisen, aber fast alle Asthmatiker (> 85%) auch eine Rhinitis haben. Bousquet hält es aufgrund dieser Daten sogar für fraglich, ob Asthma als Einzelerkrankung ohne Rhinitis wirklich existiert. ▲

Adela Žatecky

Quelle: Symposium «Novel insights into the development of allergic disease» beim Digital Congress 2020 der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), 6. bis 8. Juni 2020, London.

Referenzen:

1. Bousquet J et al.: MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy* 2011; 66: 596–604.
2. Pinart M et al.: Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in ige-sensitized and non-ige-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2(2): 131–140.
3. Bédard A et al.: Correlation between work impairment, scores of rhinitis severity and asthma using the MASK-air® App. *Allergy* 2020 (online ahead of print); doi: 10.1111/all.14204.
4. Siroux V et al.: Association between asthma, rhinitis, and conjunctivitis multimorbidities with molecular IgE sensitization in adults. *Allergy* 2019; 74(4): 824–827.
5. Amaral R et al.: Disentangling the heterogeneity of allergic respiratory diseases by latent class analysis reveals novel phenotypes. *Allergy* 2019; 74(4): 698–708.
6. Bousquet J et al.: Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL Hypothesis. *Allergy* 2015; 70(9): 1062–1078.
7. Lemonnier N et al.: A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents. *Allergy* 2020 (online ahead of print); doi: 10.1111/all.14314.