

Jahresbericht 2015



Durch Forschung und Edukation
zu Prävention und Krankheitsmanagement

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Die Einflüsse der Umwelt auf atopische Erkrankungen	5
Entwicklung und Verlauf atopischer Erkrankungen	7
Remission und Immuntoleranz bei atopischen Erkrankungen	10
Verlauf atopischer Erkrankungen und Erkenntnisse für die Prävention	12
Schulung als Brücke zwischen Patient und Forschung	15
Edukation	16
Allergiecampus Davos	19
Global Allergy Forum	19
Vernetzung	20
Austauschprogramm	20
Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter	21
Awards	21
Kenngrossen CK-CARE	22
Publikationen	22
Organisation	24

Einleitung

Die moderne biomedizinische Forschung braucht zwei wesentliche Grundlagen, um erfolgreich zu sein: ein grosses Kollektiv von gut charakterisierten Patienten zum einen und eine Vernetzung von Partnern mit unterschiedlichen Expertisen, die an einer gemeinsamen Fragestellung arbeiten, um somit sowohl Synergieeffekte als auch Skalierungseffekte kombinieren zu können. Auf dieser Philosophie basiert das CK-CARE-Konsortium, das sich in dieser neuen Förderperiode (2014–2019) zum Ziel gesetzt hat, wichtige ungeklärte Fragen zu dem Thema des Verlaufs allergischer Erkrankungen und der immunologischen Mechanismen, die sich dahinter verbergen, zu beantworten.

Das Jahr 2015 war durch viele wichtige und neuere wissenschaftliche Erkenntnisse gekennzeichnet. Daneben jedoch standen auch viele entscheidende strukturelle Projekte im Vordergrund unserer Aktivitäten. Zum einen haben wir uns zum grossen Ziel gesetzt, eine weltweit einzigartige Studie in die Wege zu leiten und hierfür eine zentrale Datenbank aufzubauen, die in der Lage ist, die Daten und Informationen von über 1000 Patienten mit Neurodermitis und Allergien zu speichern. Flankierend wurde eine Biobank aufgebaut, in der das biologische Material gelagert wird und für zukünftige, gezielte wissenschaftliche Fragestellungen von CK-CARE zur Verfügung steht. Diese Mammutaufgabe forderte ein effizientes Projektmanagement mit klaren Zielen, die wir nun bis Ende des Jahres 2015 erreicht haben. Diese Core-Facility wird entscheidend sein für den Erfolg unseres zentralen Projektes, in dem wir aus dem natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen lernen wollen. Als erstes Ziel dieses Projektes sollen nun die ersten Biomarker identifiziert werden, die es uns erlauben werden, komplexe Krankheiten wie die Neurodermitis besser zu stratifizieren und den Patienten im Sinne der sogenannten personalisierten Medizin von gezielten neueren Präventions- und Therapiemassnahmen profitieren zu lassen.

Die personalisierte Medizin und die damit verbundenen Fragestellungen waren die zentrale Thematik des Global Allergy Forum 2015 (GAF). 63 Ärzte und Wissenschaftler aus 13 Ländern trafen sich unter der Schirmherrschaft von CK-CARE und des Stifterehepaares in Davos. Über drei Tage wurden sehr intensiv die Herausforderungen der Forschung und Edukation im Bereich der Neurodermitis vor dem Hintergrund der Bedeutung der personalisierten Medizin besprochen. Dabei sind Themen wie die Epidemiologie, die Barrierefunktion, die Immunmechanismen, die Rolle der Umwelt und des Mikrobioms, die Bedeutung von psycho-neurologischen Faktoren intensiv diskutiert worden. Ebenso wie Aspekte der Edukation für eine optimalere Betreuung der Patienten. Die Ergebnisse dieses Thinktanks der Allergologie wurden in der 3. Davos-Declaration zusammengefasst und werden im März 2016 publiziert.

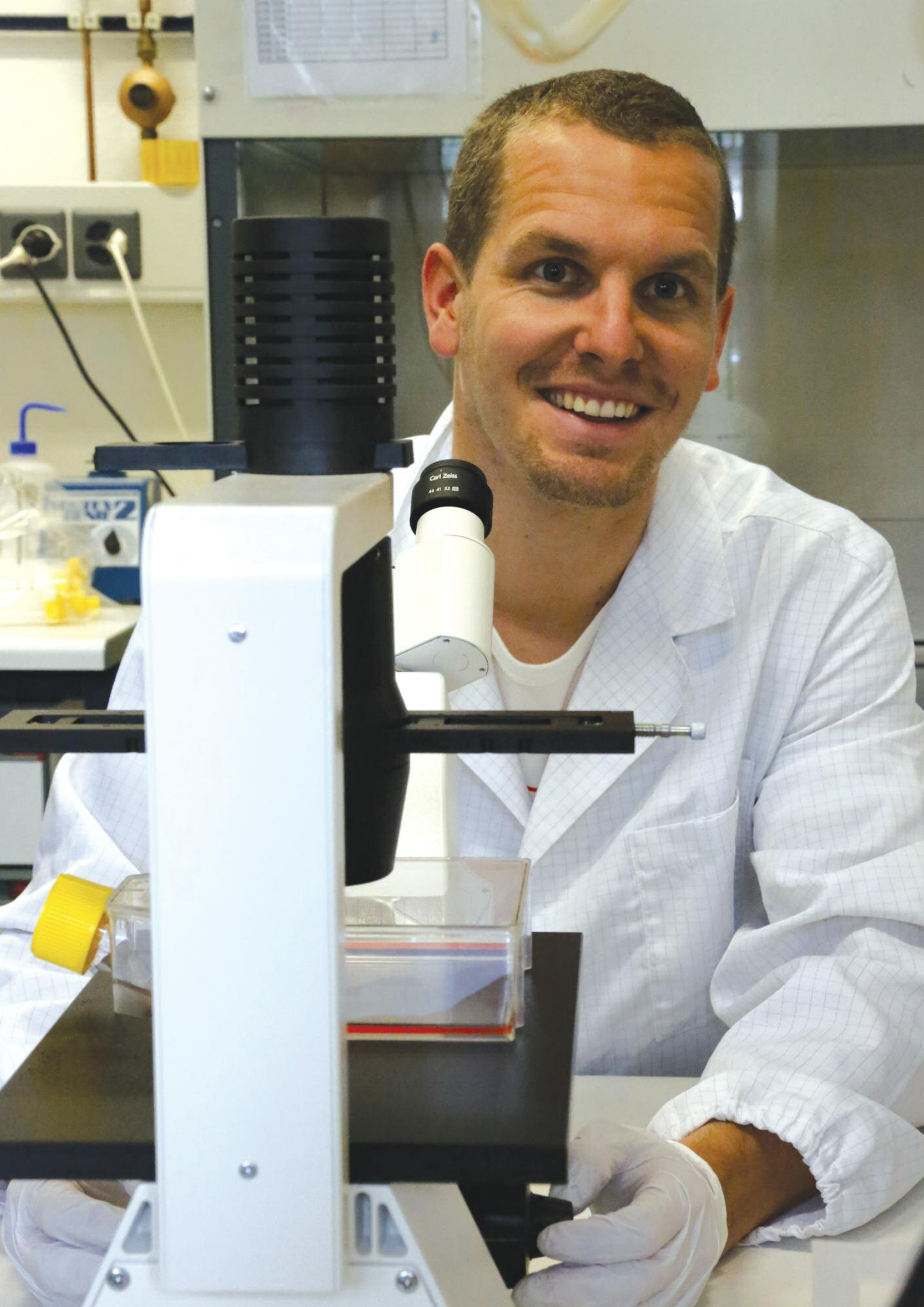


Eröffnung Global Allergy Forum 2015. In der Mitte das Stifterehepaar Christine und Klaus-Michael Kühne mit dem Landammann der Gemeinde Davos (links vorne)

Als weiterer Meilenstein in der Entwicklung von CK-CARE mit seinen wichtigen Partnern vor Ort in Davos steht die Einrichtung des Allergiecampus Davos in enger Zusammenarbeit mit der Hochgebirgsklinik (HGK) und dem SIAF im Vordergrund. Die Realisierung dieses Projektes, das unter der massgeblichen Unterstützung von Herrn und Frau Kühne erfolgreich vorangetrieben wird, soll zur Bildung einer europaweit einzigartigen Struktur beitragen, in der neben einer hochkarätigen Forschung im Bereich der Allergologie vor allem auch die Patientenbetreuung auf höchstem Niveau sowie eine sehr intensive Zusammenarbeit mit den CK-CARE-Standorten im Netzwerk gewährleistet sein werden. Als Brückenkopf von CK-CARE in der Hochgebirgsklinik wurde deswegen 2015 ein Zentrum für klinische Studien eingerichtet, das nun in der Lage ist, die meisten Patienten mit Neurodermitis, Asthma und anderen allergischen Erkrankungen der HGK ebenfalls in das Zentralprojekt aufzunehmen und somit weiterhin zum Erfolg aller drei Institutionen beizutragen.

Schliesslich möchte ich mich als Sprecher von CK-CARE nochmals ganz herzlich bei Herrn und Frau Kühne für ihr grosses Interesse für die Forschung in der Allergologie und für ihre stetige Unterstützung von CK-CARE bedanken. Wichtig ist aber auch zu erwähnen, dass durch den Erwerb der Liegenschaft Hochgebirgsklinik durch Herrn Kühne, verbunden mit seiner Bereitschaft, sich substantiell für die Renovierung und Modernisierung der Gebäude sowie für den Bau des neuen SIAF Forschungsgebäudes zu engagieren, die besten Grundlagen geschaffen wurden, um unsere Vision Allergiecampus Davos mit CK-CARE als wichtigem Schrittmacher Realität werden zu lassen.

Prof. Dr. Dr. Thomas Bieber, MDRA
Sprecher von CK-CARE



Die Einflüsse der Umwelt auf atopische Erkrankungen (Workpackage 1)

Koordination: Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann, Augsburg/München



Das primäre Ziel von WP1 besteht darin, Umweltfaktoren zu ermitteln, die für die Entstehung und das Fortbestehen von allergischen Erkrankungen verantwortlich sind. Dies stellt eine Voraussetzung für die Entwicklung von Präventionsstrategien dar, damit Allergieepidemien eingedämmt werden können.

Um die Einflüsse der Umwelt auf atopische Erkrankungen zu verstehen, muss Umwelt zunächst definiert und gemessen werden. In einem zweiten Schritt befassen wir uns mit der Analyse der biologischen Mechanismen, welche die identifizierten Umweltfaktoren im menschlichen Organismus bewirken. Ein Schwerpunkt, aber auch eine technische Herausforderung besteht in der physikalischen, chemischen, biologischen und funktionellen Charakterisierung von global relevanten Umweltfaktoren. Diese umfassenden Messungen können genutzt werden, um Modellierung und Abschätzung der raumzeitlichen Variabilität der Umweltfaktoren durchzuführen.

Umweltmessung

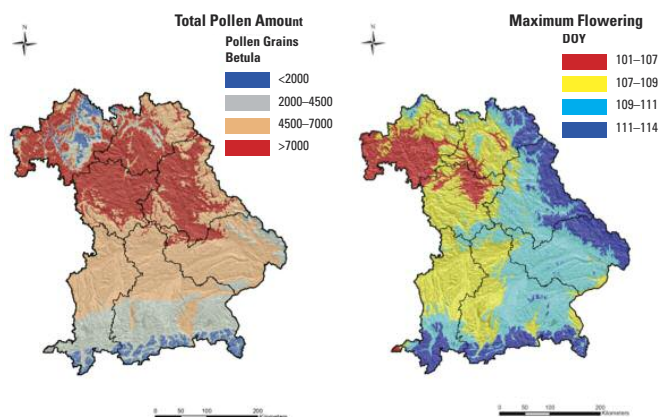
Umweltmessung stellt in WP1 ein zentrales Moment dar. Hierzu wurde im April eine hochmoderne Pollenmessstation in Augsburg installiert. Am Landesamt für Umwelt, Augsburg, steht nun ein automatischer Pollenzähler zusammen mit zwei traditionellen Pollenmesseinheiten. Diese Messeinheit soll Betroffenen helfen, ihre anti-allergische Medikation besser steuern zu können, dient aber auch unseren wissenschaftlichen Studien zum Thema Umwelt-Mensch-Interaktion. Eine erfolgreich abgeschlossene europaweite Messung von Gräserallergenen zeigt klar, dass Pollen regional unterschiedlich in ihrer Potenz sind, Allergien und Symptome zu verursachen. Hieraus folgt, dass wir nicht nur Pollen messen, sondern vielmehr auch das Allergen – das Eiweiss –, das aus Pollen freigesetzt wird (Buters et al. JACI 2015).



Pollenmessstation in Augsburg

Pollenmessung

Pollen sind, gemessen an der Anzahl Betroffenen, die Hauptverursacher von Allergien. Die Auswertung der Ergebnisse der Pollenmessstation (Supersite) in Augsburg, bestehend aus automatisch und manuell betriebenen Pollenfallen, zeigt, dass die warmen Temperaturen im November und Dezember 2015 in Deutschland dafür gesorgt haben, dass Haselpollen bereits sehr viel früher in der Aussenluft zirkulierten. Dies ist ein Zeichen dafür, dass warme Winter auch die Zeitspanne, in welcher Pollenallergiker Symptome zeigen, verlängern, und zeigt somit die Notwendigkeit auf, flächendeckend Pollenkonzentrationen kontinuierlich zu messen.



Pollen wurden im Jahr 2015 erstmalig flächendeckend in Bayern gemessen. Diese Abbildung zeigt den Versuch, Bayern in sogenannte Pollencluster (Ballungsräume des Pollenflugs) aufzuteilen, um die zukünftigen Standorte für Pollenmessstationen zu ermitteln. (Buters and Oteros, unpublished 2015)

Anhand der intervallgesteuerten Pollenmessung der automatischen Pollenmessstation konnte z.B. gezeigt werden, dass speziell nachts Birkenpollen fliegen, während tagsüber vor allem Gräser die Pollenwerte der Aussenluft ausmachen. Weitere Ergebnisse zu Flugzeiten und Spitzenbelastungszeiten von Pollen sind in der nahen Zukunft zu erwarten. In Bayern gibt es zusätzlich Anstrengungen, ein elektronisches Polleninformationsnetzwerk zu etablieren. Dabei soll je eine Pollenfalle eine Fläche von 2500 km² abdecken. Ein weiterer Punkt ist dabei, inwiefern und vor allem wie schnell manuelle Messstationen durch automatische Pollenfallen ersetzt werden können.

In den Jahren 2014 und 2015 konnten 46000 Pollenproben der europaweit ersten vollautomatischen Pollenmessstation unter einem kameraverstärkten Mikroskop ausgewertet werden (Oteros et al. Int Arch Allergy Immunol. 2015). Die automatische Station misst noch nicht alle bekannten Pollenarten, aber ihre aktualisierbare Software lässt sich diesbezüglich laufend verbessern. Erfreulich ist, dass eine beinahe vollständige Übereinstimmung mit den Ergebnissen der zwei manuell betriebenen Messstationen vorliegt. Somit wird die automatische Messstation zuverlässig aktuelle Pollenluftkonzentrationswerte liefern können. Dadurch können Allergiepatienten zeitnahe Informationen erhalten, um ihre Medikation und ihre Aktivitäten zu optimieren und damit die Therapie zu verbessern und Symptome zu vermindern.

Umwelteinflüsse

In Gewächshäusern wurde in Zusammenarbeit mit dem HelmholtzZentrum München die molekulare Beschaffenheit von Ambrosiapollen während der gesamten Wachstumsphase der Pflanze unter erhöhten Stickstoffdioxidverbindungen, einem der Hauptluftschadstoffe, untersucht. Ziel dabei war es, die Veränderung der Eiweissmoleküle aus Pollen und ihre Rolle bei der Allergieentstehung besser zu verstehen. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Stickstoffdioxidkonzentration direkt mit der Allergenität der Ambrosiapollen und damit einem erhöhten Gesundheitsrisiko zusammenhängt (Zhao et al. Plant Cell Environ. 2016). Des Weiteren wurde die Auswirkung von Luftschadstoffen wie Ozon und Stickstoffdioxidverbindungen auf das Wachstum und die Blattentwicklung bei Birke, Hasel und Kastanie untersucht. Dabei wurden Kurzzeitmessungen und Langzeitmessungen in städtischen und ländlichen Gebieten verwendet. Besonders eine hohe Ozonkonzentration in ländlichen Gebieten verschlechterte das Pflanzenwachstum. Für den innerstädtischen Bereich lassen sich genaue Langzeitvorhersagen ermitteln (Jochner et al. Environ. Pollut. 2015).

Neu identifizierte Substanzen aus Pollen verstärken die allergische Entzündungsreaktion

In zwei zentralen Studien wurde die Wirkung von Pollen auf Haut und Schleimhäute erforscht. Hierbei wurden neue Substanzen identifiziert und auf ihre Wirkungsweise hin untersucht. Hier konnten wir insbesondere in Bezug auf die Pflanze Ambrosia, die sich klimawandelbedingt in Europa ausbreitet, einen wissenschaftlichen Durchbruch erreichen.

Das Ambrosia-Hauptallergen galt jahrelang als alleinverantwortlich für die entsprechende Allergieform. Unsere Untersuchungen zeigen, dass dieses Eiweiss alleine tatsächlich keine Immunreaktion auslöst. Für eine allergische Reaktion braucht es zusätzlich niedermolekulare Substanzen aus Pollen. Diese werden gleichzeitig mit den Allergenen aus dem Pollen bei (Schleim-) Hautkontakt freigesetzt. Eine dieser Substanzen – Adenosin – liegt in hohen Mengen im Ambrosiapollen vor. Im Umkehrschluss stellen niedermolekulare Substanzen auch bei anderen Pollenarten wichtige Kofaktoren für die Allergieentstehung dar.

Der Botenstoff Adenosin konnte als der entscheidende Faktor bei der allergischen Entzündung identifiziert werden. Für den Patienten bedeutet dies, dass wir nun Therapien entwickeln können, die gezielt gegen Adenosin gerichtet sind (Wimmer et al. Allergy 2015). Eine weitere Forschungsarbeit zeigt klar, wie Pollen die Barrierefunktion der Lungenschleimhaut verändern. In einem sogenannten «Nano-Lungen-System» konnten wir zeigen, auf welchen Signalwegen Polleninhaltsstoffe die Barriere verändern. Hierdurch werden neue Zielstrukturen für Therapien offengelegt, die gerade für die chronisch Kranken neue Optionen darstellen (Blume et al. Tissue Barriers 2015).

Bei Atemwegsallergien kommt es zu einem unmittelbaren Kontakt zwischen Pollen und Immunabwehrzellen. Pollen setzen bei diesem Kontakt eine Reihe von Substanzen frei. Unter Laborbedingungen wurde untersucht, welche dieser Substanzen das Immunsystem aktivieren. Dabei konnte eine Fettsäure (PPE1) identifiziert werden, die eine erhöhte Bildung von IgE bewirkt (Öder et al. Allergy 2015).

Drei zentrale Aussagen konnten somit 2015 herausgearbeitet werden: 1. Adenosin aus dem Pollen der Ambrosiapflanze stellt einen entscheidenden Kofaktor für eine Allergieentstehung dar. 2. Niedermolekulare Substanzen aus Pollen stören die Hautbarrieren und verringern somit die Schutzfunktion. 3. Die Bildung von IgE wird durch niedermolekulare Substanzen aus Pollen verstärkt (Kooperation Akdis, Traidl-Hoffmann).

Diese Ergebnisse ermöglichen es, allergische Erkrankungen besser zu verstehen und zu behandeln. Grund dafür ist, dass durch die Erforschung neuer Signalwege der allergischen Entzündung Zielstrukturen für neue Therapien aufgedeckt wurden. Durch die Blockade von z.B. Adenosinrezeptoren kann die allergische Entzündungskaskade unterbrochen werden.

Entwicklung und Verlauf atopischer Erkrankungen (Workpackage 2)

Koordination: Prof. Dr. med. Cezmi Akdis, Davos



Übergeordnetes Ziel des WP2 ist es, die molekularen Vorgänge von externen und internen Faktoren besser zu verstehen, die bei der Entstehung, Entwicklung, Chronifizierung und dem Schweregrad atopischer Erkrankungen eine Rolle spielen. Dieses Wissen ist von grundlegender Bedeutung und wird zur Entwicklung besserer Präventions- und Behandlungsstrategien sowie diagnostischer Biomarker für atopische Erkrankungen führen. Wir legen höchste Priorität auf die In-vivo-Relevanz unserer Forschungsergebnisse, damit neue Präventions-, Diagnose- und Behandlungsmethoden entwickelt werden können. Im Berichtszeitraum haben wir uns schwerpunktmässig mit Barrierestörungen, Prävention und Behandlung von atopischen Erkrankungen befasst.

Es gibt gute Gründe zur Annahme, dass die Regulierung der Tight Junctions und die Undichtigkeit der Hautschichten eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung von atopischer Dermatitis, Asthma und chronischer Rhinosinusitis spielen könnte. Es findet eine starke Wechselwirkung zwischen gewebeinfiltrierenden Zellen und gefässwandständigen Gewebezellen statt. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der sorgfältigen Organisation der Entzündungsreaktion, die in Interaktion mit verschiedenen Umweltfaktoren stattfindet. Hierbei entsteht eine chronische Entzündung bei atopischer Dermatitis und Asthma mit Gewebeschäden.

Wir verfolgen zwei Ziele:

- Entwicklung einer künstlich dreidimensional nachgestellten Allergie-Entzündung: Dank den aktuellsten technischen Entwicklungen in der regenerativen Medizin und dem Tissue Engineering (Gewebeersatz) kann nun innerhalb von CK-CARE künstliche dreidimensionale Schleimhaut und Haut entwickelt werden.
- Entwicklung eines Biomarker-Programms und einer individualisierten Behandlung: Wir werden Biomarker für die Untersuchung von Barrierestörungen und Allergentoleranz für eine möglichst frühe Erkennung und Prävention der Erkrankung entwickeln.

Welche Rolle spielt die Haut- und Lungenbarriere?

Unser Ziel war es, die Rolle der epithelialen Barriere bei Allergien zu klären. Das Epithel ist die äusserste Zellschicht in der Haut und in der Schleimhaut. Eine gute Barrierefunktion dieses Epithels ist wichtig, um allergische Krankheiten zu verhindern oder zu behandeln. Aus unseren Studien mit Patienten, die an Neurodermitis, Asthma oder Rhinitis leiden, konnten wir aufzeigen, dass die Barrierefunktion des jeweiligen Epithels nicht korrekt funktioniert. Im Falle einer Allergie ist diese Zellschicht der Haut, Nase oder Lunge durchlässig.

Es gelang uns, vier neue Gene nachzuweisen, die aufzeigen, wie Patienten an Ekzemen erkranken und wie deren Schweregrad ist.

Bei Patienten, die an Neurodermitis, Asthma oder chronischer Rhinosinusitis leiden, wurde aufgezeigt, dass die Grenzflächen sowohl der Lunge als auch der Haut eine gestörte Barriere aufweisen. Entzündungszellen (Leukozyten) scheinen hierfür mitverantwortlich zu sein. Wir wissen heute, dass die Durchlässigkeit der Barriere ein wesentlicher Faktor für Neurodermitis und Asthma ist. Diese Erkenntnisse ermöglichen Therapien zum Schutz der Barrierefunktion zu entwickeln. Wir vermuten, dass dies einer der effektivsten Ansätze zur Allergieprävention ist, wenn man die Funktionalität dieser Verbindungen aufrechterhält und somit das Gewebe nicht durchlässig wird.

Diese Erkenntnisse werden in der Entwicklung von Biomarkern für Neurodermitis sowie für das Ansprechen einer Therapie und die Entwicklung der Toleranz gegenüber Allergenen genutzt. Künstliches 3-D-Gewebe wird eingesetzt, um den Gesundheitszustand der Patienten ausserhalb des menschlichen Körpers nachzuahmen. Dieses Programm wird die Entwicklung und die effiziente Nutzung der zentralen CK-CARE-Einrichtung als Bio- und Datenbank wesentlich unterstützen. Höchste Priorität liegt auf der humanen In-vivo-Forschung, damit unsere Erkenntnisse «from bench to bedside» zu neuen Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten führen können. Wir werden unsere Forschung weiterhin für eine individualisierte Prävention und Behandlung einsetzen.

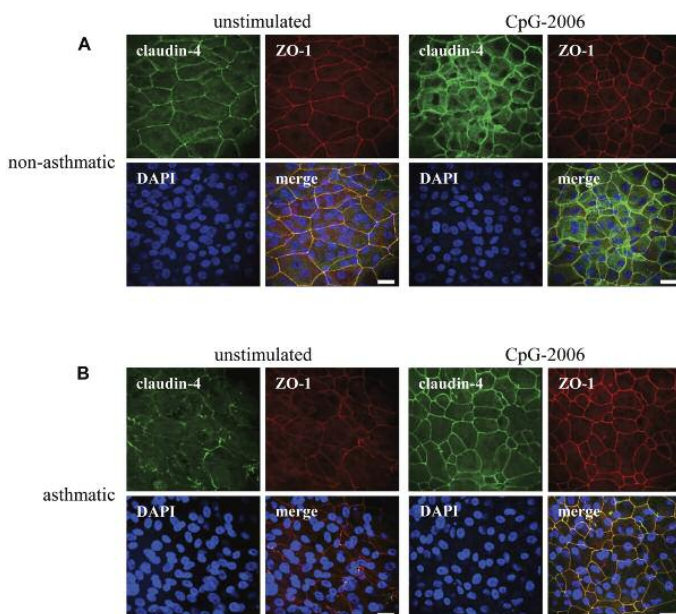
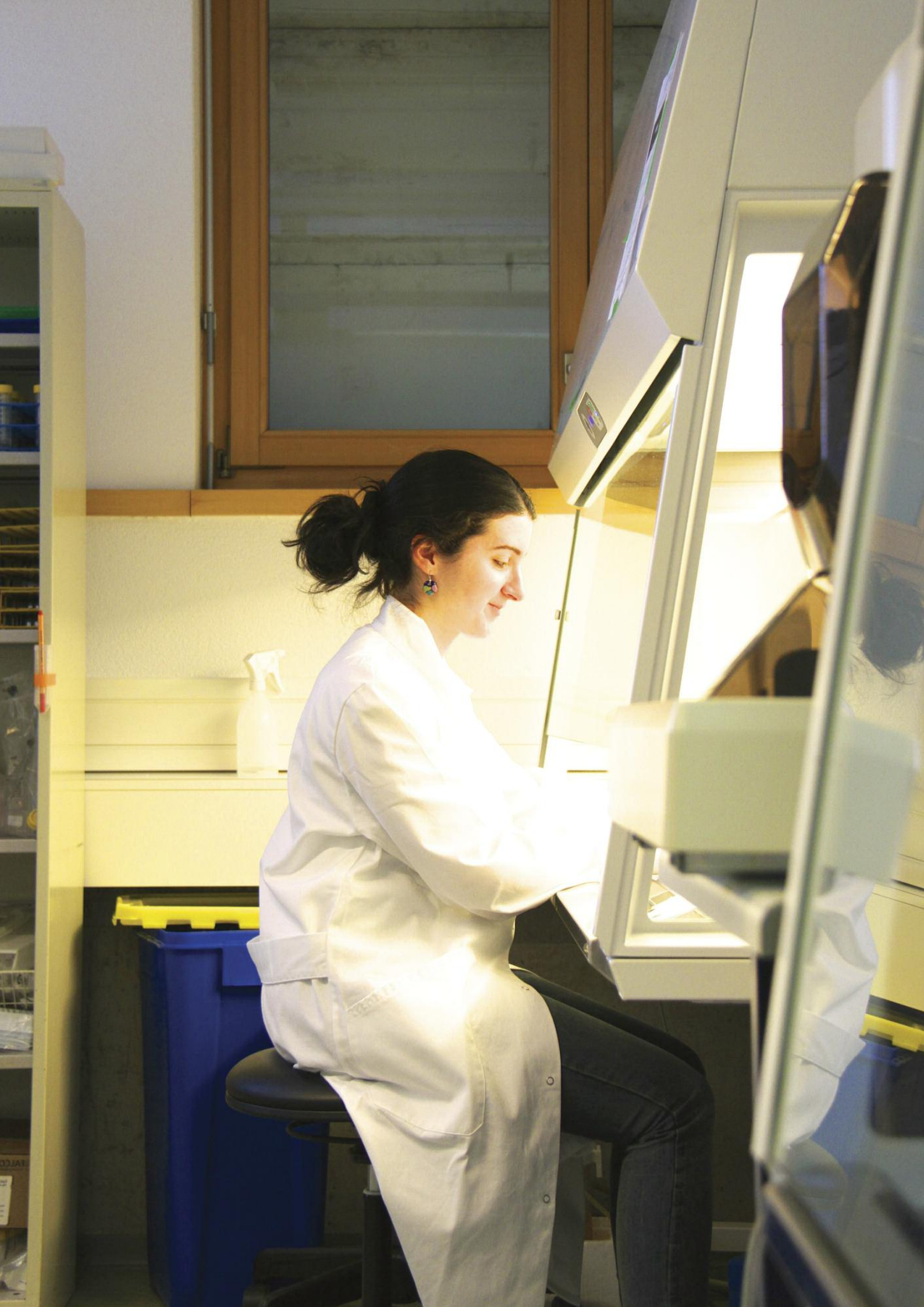


Abb.: Unter einem Spezialmikroskop ist die Barrierefunktion der Haut von Allergikern (atopic) und von gesunden Probanden (healthy) ersichtlich. Bei den Allergikern ist die Barrierefunktion deutlich gestört. Nach Zugabe von CpG-2006 (= Teil der DNA von Bakterien) konnte die Barrierefunktion signifikant verbessert werden. Je mehr grünes (oder rotes) Protein zwischen den Zellen, desto besser die Barrierefunktion.



Die direkte Untersuchung von Blut und die Entwicklung von 3-D-Geweben ermöglichen, den In-vivo-Gesundheitszustand des Menschen aufzuzeigen. Alle Daten werden in die Entwicklung des Biomarker-Programms eingebunden.

Entwicklung eines neuen Verfahrens und Gerätes für die In-vivo-Messung der Epithelbarriere bei Allergikern

Filaggrine sind Proteine, die strukturbildende und damit schützende Funktionen für die Haut übernehmen. Nachdem belegt werden konnte, dass eine Veränderung des sogenannten Filaggrin-Gens (FLG) bei Neurodermitis eine Rolle spielt, ist die Untersuchung der Schutzfunktion der Haut zu einem wichtigen Forschungsbereich geworden. Bei der Sensibilisierung gegenüber Lebensmittel- und Umweltallergenen ist diese Barrierefunktion in der Oberhaut und in der Oberflächenschleimhaut von grosser Bedeutung. Allerdings wurde auch über eine Anzahl weiterer Mutationen bzw. Varianten berichtet, welche die Struktur der Oberhaut beeinflussen. Dies könnte für unser Verständnis über Störungen der Hautbarrierefunktion und ihre Folgen bei der Neurodermitis von entscheidender Bedeutung sein. Die Epithelbarriere wird überwiegend in zwei Schichten gegliedert. Die erste geschieht durch einen Verhornungsprozess der Haut, und die zweite besteht aus engen Verbindungen der Zellen, den sogenannten Tight Junctions.

Die Barrierefunktion der Haut stellt für Allergien einen wichtigen Biomarker dar. Wir haben 2015 ein neues Verfahren und ein Konzept für ein Gerät für die Direktmessung (In-vivo-Messung) der Dichtigkeit der Hautbarriere bei Allergikern entwickelt. Zudem haben wir 2015 herausgefunden, dass gewisse Moleküle, die aus Bakterien stammen, die Funktion der Epithelbarriere zu verbessern vermögen. Diese straffen die Tight Junctions und verhindern so, dass Umweltmoleküle in tiefere Hautschichten eindringen können. Die Entwicklung verbesserter Verfahren für die Messung der Barrierefunktion als biologische Marker gehörte zu einem unserer Langzeitziele. Wir konnten ein neues Verfahren respektive Gerät entwickeln, das die Integrität der Barriere misst. Das Gerät ermittelt die Barrierefunktion an der Oberfläche sowie in der Tiefe der Haut. So wurden bisher Experimente mit Mäusehaut und menschlichen Zellkulturen durchgeführt. Die Resultate zeigten eine schwache Epithelbarriere und einen transepithelialen Wasserverlust, die die Bedeutung der Forschungsergebnisse unterstützen.

Mit diesem Verfahren wird die Integrität der Barriere an der Oberfläche sowie in tieferen Hautschichten bestimmt. So können Barriestörungen bei Patienten frühzeitig erkannt werden. Eine frühere Erkennung ist zentral für eine möglichst effektive und Erfolg versprechende Behandlung von Allergien. Idealerweise können durch die hier identifizierten Biomarker Barriestörungen so früh behoben werden, dass die Patienten behandelt werden können, bevor Symptome auftreten.

Schliessen der undichten Epithelbarriere und Unterstützung der Barrierefunktion

Im Rahmen der Forschungsarbeiten von WP2 konnte die Bedeutung der Barriestörung in der Entwicklung von allergischen Erkrankungen und atopischer Dermatitis aufgezeigt werden. Durch die Beeinträchtigung der Barrierefunktion reduziert sich der wichtige Schutz vor dem Eindringen von Stoffen aus der Umwelt ins tiefere Gewebe von Haut und Lunge. Es konnte gezeigt werden, dass die Stimulierung von verschiedenen entzündungsfördernden Faktoren, Zytokinen sowie Staubmilben- oder Pollenextrakten die epitheliale Barriere der Lunge gefährdet. Die Barriestörung scheint eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Chronifizierung von Asthma zu spielen.

Die Reparatur der Barriestörung bei allergischen Erkrankungen und atopischer Dermatitis ist einer der wichtigsten Angriffspunkte für die Prävention der Entstehung von allergischen Erkrankungen. Im Berichtszeitraum konnten wir zeigen, dass es einen effektiven Weg gibt, die Barriestörung mittels CpG-DNA (aus Bakterien stammende DNA, die die Epithelzellen aktiviert) zu kompensieren. Der Einsatz dieser CpG-DNA schliesst die undichte Epithelbarriere. So konnte ein innovativer Weg aufgezeigt werden, wie eine undichte Epithelbarriere in der Haut und Lunge repariert werden kann.

Wir konnten zeigen, dass die Epithelzellen bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Asthma einen verminderten Barrierschutz aufweisen und dass zwei Zytokine (IL-4 und IL-13) und ein Enzym (HDAC) dafür verantwortlich sind. Wir haben zur Schaffung einer neuen Behandlungsoption asthmatische Epithelzellen der Lunge bei Patienten mit einem neuen Medikament behandelt und damit das Enzym HDAC geblockt. Dabei konnten wir eine erhöhte Integrität der Zellen beobachten, was auf eine heilende Wirkung auf die Epithelzellen hindeutet. Weiter konnten wir zeigen, dass die Vorbehandlung mit diesem neuen Ansatz eine Störung der Epithelzellenbarriere reduzieren kann. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse einen neuen Ansatz für die Entwicklung eines neuen Medikaments, das zur Behandlung und Prävention von allergischen Erkrankungen eingesetzt werden kann.

Remission und Immuntoleranz bei atopischen Erkrankungen (Workpackage 3)

Koordination: Prof. Dr. med. Dr. ès sci. Thomas Bieber, MDRA, Bonn



Die Neurodermitis ist die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung und gilt als Anfangsphase des sogenannten atopischen Marsches. Ziel ist es, Mechanismen der Remissionsphase der Neurodermitis aufzuklären und prädiktive Biomarker zu bestimmen, die speziell für diese Patientenuntergruppen charakteristisch sind. Dadurch können neue massgeschneiderte Strategien in

der Prävention und Behandlung der Neurodermitis und anderer atopischer Erkrankungen im Sinne der stratifizierten Medizin umgesetzt werden.

Zentrale Bio- und Datenbank für CK-CARE

Das zentrale Projekt des Aufbaus einer CK-CARE Datenbank und Biobank ist methodisch und technisch sehr komplex. Es ist den Forschungsgruppen von CK-CARE aber gemeinsam gelungen, dieses aufwendige Projekt mit seinen zahlreichen technischen, ethischen und logistischen Problemen in einer Rekordzeit umzusetzen. Die Daten der ersten Patienten wurden in die Datenbank aufgenommen, und die ersten Proben für die Biobank sind bereits tiefgefroren.

In einem Pilotprojekt konnten wir in WP3 wichtige Informationen von Patienten sammeln, die ein hohes Risiko zur Entwicklung einer schweren virusbedingten Komplikation der Neurodermitis aufweisen. Wir haben den Verlauf der Krankheit bei diesen Patienten beobachtet. Anhand der im Labor durchgeführten Experimente an Blutzellen konnten wir den ersten Biomarker mit einer prädiktiven Aussage identifizieren. Dieser Biomarker besteht aus einem Enzym, das offensichtlich bei Patienten mit hohem Risiko eine gesteigerte Aktivität aufweist, was somit auch erklären kann, warum diese Patienten mitunter an schwerwiegenden Komplikationen leiden.

Die aus Biobank und Datenbank erkennbaren Zusammenhänge ermöglichen uns die Identifizierung sogenannter Biomarker. Diese Identifizierung vereinfacht die Diagnose der Neurodermitis, lässt ihren Verlauf besser vorherbestimmen, und lässt uns das Ansprechen auf Therapien im Voraus berechnen. Dies sind wesentliche Ziele, die wir bei der Umsetzung der sogenannten personalisierten Medizin in Bezug auf die Neurodermitis erfüllen wollen.

Mit unserer innovativen Vorgehensweise konnten wir nun zum ersten Mal einen Biomarker mit einem Vorhersagewert für die Neurodermitis identifizieren. Eine bislang noch nicht klar definierte Untergruppe von Patienten mit Neurodermitis scheint ein hohes Risiko zu tragen, schwere virale Infektionen zu entwickeln, das sogenannte Eczema herpeticum (EH). Da die Entdeckung von Biomarkern ein wichtiges Instrument für die personalisierte Medizin darstellt, haben wir im Rahmen einer Studie Blut von Patienten mit EH gewonnen und vergleichende Untersuchungen mit Patienten

ohne EH sowie in einem Kontrollkollektiv vorgenommen. Dabei konnten wir zeigen, dass bestimmte Blutzellen (myeloische dendritische Zellen) offensichtlich in Anwesenheit von Virussignalen überreagieren und sehr viel von einem Enzym (dem IDO) produzieren. Dieser Befund scheint spezifisch für diese Patientengruppe zu sein und ermöglicht nun erstmals bei Patienten mit Neurodermitis, jene zu identifizieren, die dieses hohe Risiko tragen. Es wird in Zukunft möglich sein, gezielt den Patienten anti-virale vorbeugende Massnahmen zu empfehlen.

Immunzellen im Nabelschnurblut können eine Neurodermitis vorhersagen

Nachdem das erste Etappenziel, die Etablierung eines Netzwerkes, mit kooperierenden Gynäkologen erreicht worden war, konnten die ersten Probanden zu einem Testlauf rekrutiert werden. Wir konnten als Kooperationspartner die Abteilung für Geburtshilfe an der Universitätsklinik Bonn gewinnen. Als Probandinnen wurden Schwangere, die eine elektive Sectio erhielten, rekrutiert. Das Nabelschnurblut wurde bei allen Sectios unter kontrollierten Bedingungen mit speziellen Entnahme-Sets entnommen.

Aus dem Nabelschnurblut wurden zunächst PBMC und aus einem Teil der PBMC nochmals CD34+ Stammzellen isoliert. Des Weiteren wurde Plasma entnommen. Die CD34+ Stammzellen wurden mit einem Zytokincocktail kultiviert und an verschiedenen Tagen auf den typischen Marker für dendritische Zellen (DZ) – CD1a – untersucht. Dabei zeigte sich, dass CD34+ Stammzellen von Risikokindern für Atopie langsamer zu DZ differenzierten. Zudem zeigte sich eine stabile Expression des hochaffinen Rezeptors für IgE (FcεRI) auf DZ von Risikokindern für Atopie, der auf DZ von Nichtrisikokindern im Verlauf der Kultur herunterreguliert wurde. Die IgE-Spiegel waren in beiden Gruppen vergleichbar niedrig. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Aus diesen Experimenten kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass auf Ebene der DZ bereits während der Geburt Unterschiede in der Differenzierung bei Kindern mit einem Risiko für Atopie existieren. Weitere Untersuchungen zielen nun auf die genaue Phänotypisierung der DZ ab, um anschliessend funktionelle Analysen durchzuführen.

Allergische Reaktionen gegen Erdnüsse in Haut und Mundschleimhaut von Neurodermitikern

In diesem Projekt wurde in den ersten Monaten ein Netzwerk mit Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen (MKG) etabliert. Das Konsortium besteht aus MKG-Chirurgen mit häufigen elektiven Eingriffen, bei denen überschüssiges Mundschleimhautgewebe anfällt und für die Forschung verwendet werden kann. In den ersten Experimenten zeichnet sich ab, dass DZ von Atopikern und Nichtatopikern keine Unterschiede in der Aufnahme von Allergenen zeigen. In beiden Gruppen war die Bindungsfähigkeit des Nahrungsmittelpoteins PR-10 gleich. In der Phänotypisierung der DZ aus der Mundschleim-

haut, konnte neben den bereits gut phänotypisierten CD1a+ Langerhanszellen eine zweite DZ Population nachgewiesen werden. Diese Population ist CD1a-, exprimiert aber MHCII und CD11c. In den laufenden Experimenten wird untersucht, ob es einen Unterschied in der Besiedlung von diesen DZ in der Mundschleimhaut von Atopikern und Nicht-Atopikern gibt. Zudem wird diese DZ Population phänotypisiert und deren Funktion näher untersucht.

Toleranzinduktion durch Oligosaccharide

Eine bahnbrechende Studie beschreibt die präventive Wirkung nicht-verdaubarer Oligosaccharide, die eine ähnliche Struktur wie vergleichbare Stoffe der Muttermilch aufweisen, auf eine reguläre Immunaktivität. Hier konnte gezeigt werden, dass kurz- und langkettige Oligosaccharide eine positive Wirkung auf die Unterdrückung allergieauslösender Botenstoffe haben. Darüber hinaus erhöht ihr Einsatz die Entstehung regulärer Helferzellen, was wiederum eine Allergieentstehung verhindert. Mit diesem Wissen können Nahrungsergänzungsmittel konstruiert werden, die eine Allergie-protective Wirkung haben.

Entwicklung von individualisierten medizinischen Konzepten gegen Neurodermitis und weitere Allergien

Es gibt viele unterschiedliche allergische Erkrankungen, wie z.B. Neurodermitis, Heuschnupfen, Asthma oder Nahrungsmittelallergien. Diese unterschiedlichen Erkrankungen haben die Allergie gemeinsam, jedoch sind die Ursachen der Entstehung vielfältig und zum Teil sehr unterschiedlich. Hinzu kommt, dass es noch weitere Formen der einzelnen allergischen Erkrankungen gibt. So kann eine Neurodermitis bei zwei Patienten sehr unterschiedlich anmuten – wir nennen diese Unterschiede «Untergruppen von Erkrankungen». Das grösste Problem bei der Verbesserung der Behandlung ist wohl die begrenzte Kenntnis über diese Untergruppen. Eine bessere Erkennung könnte eine individualisierte Behandlung, also eine auf den Patienten zugeschnittene Therapie ermöglichen.

Wir haben innerhalb von CK-CARE eine neue Methode entwickelt, um die Oberflächenstruktur von Blutzellen zu analysieren (Durchflusszytometrie). Dies ermöglicht, die Resultate bereits innerhalb von 50 Minuten zu erhalten. Dieses Verfahren wurde bereits veröffentlicht und entwickelt sich zu einer allgemeinen Klassifizierung des individuellen Gesundheitszustandes von Allergieklienten.

Patientengruppen an der Hochgebirgsklinik Davos (HGK) wurden mit innovativen Methoden untersucht. Dies ermöglicht nun eine individualisierte Behandlung und zeigt den Ärzten auf, welche Therapie für welchen Patienten infrage kommt bzw. welche die bestmögliche Behandlung ist. Aktuell laufende Untersuchungen weisen darauf hin, dass ein ganz bestimmter Bestandteil von tierischem Eiweiss für den Schutz vor Allergien verantwortlich ist.

Es wurden neue diagnostische Methoden zur Charakterisierung von allergischen Patienten entwickelt. Wir haben eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, mit nur 5 ml Blut die wichtigsten Patientenuntergruppen zu charakterisieren. Die Charakterisierung umfasst den gesamten Krankheitsstatus des Patienten. Unsere Daten zeigen, dass diese Methode innert 45 Minuten identifizieren kann, ob Asthmaschübe durch Viren oder Allergenträger/Allergene bedingt sind. Nun entwickeln wir dieselbe Methode für Neurodermitispatienten.

Neurodermitis oder Psoriasis?

Rötung und Schuppung gehören neben starkem Juckreiz zu den typischen Symptomen von Neurodermitis. Genau diese Symptome treten aber auch bei der Schuppenflechte auf, was nicht selten zu diagnostischen Problemen führt. Wir wollten deswegen Haut von Patienten mit Neurodermitis und mit Schuppenflechte auf genetischer Ebene vergleichen, um auf der einen Seite die diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern und die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen und auf der anderen Seite durch die vergleichende Analyse von zwei ähnlich aussehenden Erkrankungen, die allerdings von den Entstehungswegen grundverschieden sind, einen tieferen Einblick in die molekularen Ursachen der Neurodermitis zu erhalten.

Durch die genetischen Analysen der Hautproben von Patienten mit Neurodermitis und Schuppenflechte fanden wir mehrere Marker, durch die diese zwei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen klar voneinander unterschieden werden können. Insbesondere zwei Moleküle stellten sich als die klarsten Determinanten heraus, um Psoriasis und Neurodermitis zu differenzieren. Färbungen der zwei Marker an feingeweblichen Schnitten konnten unsere Ergebnisse bestätigen. Solche Marker gab es bislang nicht. In einer weiterführenden Studie zusammen mit anderen Forschungsgruppen von CK-CARE werden wir nun die Patientengruppen erweitern und versuchen, auch unterschiedliche Typen der Neurodermitis besser zu unterscheiden. Damit kann auch ihr Entstehen besser verstanden werden.

Mit der Identifizierung dieser Marker können neue diagnostische Methoden entwickelt werden. Die zwei Marker (und noch einige mehr, die wir ebenfalls bereits publiziert haben) können aber auch als Zielstrukturen für molekulare Therapien entwickelt werden. Dies bedeutet für den Patienten mit Neurodermitis, dass er viel rascher und genauer eine Diagnose erhält und damit schneller und zielgerichteter behandelt werden kann.



Workpackage 4 trägt zum allgemeinen Forschungsthema von CK-CARE in Bezug auf den natürlichen Verlauf von atopischen Erkrankungen in der frühen Kindheit bei. Unsere bisherigen Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass die Ernährung, insbesondere beim Säugling, die Entwicklung von Neurodermitis und Asthma verhindern kann. Bestimmte Nahrungsmittelbestandteile

erwiesen sich als besonders vielversprechend. Nun sollen diese Ergebnisse zur praktischen Anwendbarkeit in klinischen Studien führen (Translation).

Warum sind einige Kinder vor Allergien geschützt?

Ob ein Kleinkind eine Allergie entwickelt oder ob es davor geschützt ist, wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Eine vielfältige Ernährung im ersten Lebensjahr beispielsweise bewirkt, dass Kinder weniger häufig an Neurodermitis erkranken. Kurzkettige Fettsäuren sind Bestandteile der Nahrung, die Kinder vor der Entwicklung von Allergien schützen können. Zu untersuchen war, welche dieser Fettsäuren besonders Erfolg versprechend sind und wie und in welcher Form und Menge sich diese Substanzen den Kindern am besten zuführen lassen. Auch der Kontakt mit Tieren schützt Kinder vor der Entwicklung von Allergien. Deshalb vermuteten wir, dass ein bestimmtes, nur beim Tier vorkommendes Molekül für den Schutz entscheidend sei.

Um die schützenden Faktoren zu identifizieren und auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen, haben wir eine Studie initiiert. In einem ersten Schritt werden Kinder von ihrer Geburt an dahingehend beobachtet, ob und wie sie Allergien entwickeln. Dabei untersuchen wir gezielt, was die Kinder essen. Später soll die Studie erweitert werden; ein Teil der Kinder wird dann eine Nahrungsergänzung bekommen, die Allergien verhindern soll.

Die klinische Studie zur Beobachtung von Neugeborenen wurde in St. Gallen erfolgreich gestartet. Fragebogen für die Eltern wurden ausgearbeitet sowie eine Website und eine Broschüre zur Motivation und Information über die Studie veröffentlicht. Die Studiendaten werden in der CK-CARE-Datenbank gespeichert.

In intensiver Zusammenarbeit der verschiedenen CK-CARE-Forschungsgruppen innerhalb des WP4 ging es im vergangenen Jahr unter anderem darum, die entsprechenden Bereiche der zentralen CK-CARE-Forschungsdatenbank und der CK-CARE-Biobank aufzubauen. Konkrete Beispiele dafür sind Absprachen über den Aufbau der Fragebogen für die Kinder (bzw. deren Eltern) und derjenigen für die erwachsenen Patienten. Zudem mussten Absprachen getroffen werden darüber, welche Proben in welcher Form gewonnen werden und wie diese zur Biobank transportiert werden sollen.

Aufgrund unserer Erkenntnisse wurden neue Ernährungsempfehlungen für Säuglinge und Kleinkinder ausgearbeitet. Die neuen Ernährungsempfehlungen für Kinderärzte wurden als Merkblätter für Eltern gestaltet und im «Ernährungsbericht» des Schweizerischen Bundesamtes für Gesundheit veröffentlicht. Damit erreichen wir einen grossen Teil der Bevölkerung. Die Empfehlungen werden auch in den CK-CARE-Schulungen für Kinderärzte und Hausärzte verwendet. Im Rahmen der im vergangenen Jahr in die Wege geleiteten Kinderstudie können die Kinder bereits heute von den zusätzlichen regelmässigen Untersuchungen profitieren.

Butyrate bieten einen besonders wirksamen Schutz

Unsere früher beschriebenen Arbeiten zeigen, dass mit der Gabe von kurzkettigen Fettsäuren (z.B. Bestandteilen von Butter, wie Butyraten) die Entstehung von Allergien bei Mäusen verhindert werden kann. Wir haben nun in Zusammenarbeit mit dem Standort SIAF/Davos herausgefunden, dass schon eine Behandlung der Muttertiere während der Schwangerschaft und der Stillzeit neugeborene Mäuse vor der Entstehung von Allergien schützt. Die neugeborenen Mäuse der behandelten Mütter erkrankten weniger stark als Neugeborene von unbehandelten Müttern.

In dem Vergleich über die Wirkung von verschiedenen kurzkettigen Fettsäuren konnten wir feststellen, dass Butyrate (Buttersäure) einen besonders wirksamen Schutz vor der Entwicklung von Allergien darstellen. Sie haben aber einen unangenehmen Geschmack und Geruch. Wir prüfen zurzeit, in welcher Form sie Säuglingen verabreicht werden können, und tauschen uns bezüglich möglicher Lösungsansätze mit der Nahrungsmittelindustrie aus.

Das «Tier-Molekül»

Wir konnten das schützende «Tier-Molekül» als Neu5Gc, N-Glycolylneuraminsäure, identifizieren. In ausgedehnten Versuchen im Labor konnten wir direkt beweisen, dass Neu5Gc Tiere vor Allergien und Asthma schützt. Dies bestätigt die indirekten Zeichen für den Schutz, die wir beim Menschen beobachtet hatten. Neu5Gc kommt auf tierischen Geweben vor und könnte die früheren Beobachtungen erklären, dass Kontakt mit Tieren vor Allergien schützt. Es findet sich aber auch in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft, zum Beispiel in Fleisch oder Milch. Somit können wir davon ausgehen, dass es von Menschen bedenkenlos eingenommen werden kann.

Ernährungsvielfalt im ersten Lebensjahr schützt vor Neurodermitis

Manche Kinder entwickeln keine allergischen Erkrankungen, obwohl sie die Neigung dazu geerbt haben. Wir wollten herausfinden, was genau in der Umwelt den Kindern diesen Schutz verleiht, um so für alle Kinder Mittel zur Prävention von Allergien zu finden. Wir haben daher untersucht, in welchem Alter welche Umweltfaktoren und welche Umweltfaktoren die Entstehung von Allergien bei Kindern beeinflussen, welche Rolle die Gene spielen und ob die verschiedenen Formen allergischer Erkrankungen beim Kind (Neurodermitis, Asthma, Nahrungsmittelallergien etc.) gleichermaßen beeinflusst werden. Dabei lag das Augenmerk besonders auf beeinflussbaren Faktoren wie Ernährung.

Im Rahmen von internationalen Studien wurde die Entwicklung gesunder Kinder von deren Geburt an beobachtet: Die Eltern wurden wiederholt ausführlich befragt, die Kinder untersucht, und Proben aus der Umwelt der Kinder (Staubproben etc.) sowie Proben der Kinder selbst (Blutproben) wurden gesammelt und untersucht. Ihren Ursprung hatten die Untersuchungen in der Beobachtung, dass Bauernkinder weniger an Allergien leiden als Kinder, die nicht auf einem Bauernhof aufwachsen.

Formen der Neurodermitis

Die früh auftretende Form der Neurodermitis wird durch Umwelteinflüsse vor der Geburt beeinflusst: Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft Kontakt zu Tieren hatten, leiden in den ersten beiden Lebensjahren weniger an Neurodermitis; verantwortlich dafür könnte eine bestimmte Zuckerform sein, die z.B. auch in Nahrungsmitteln wie Fleisch oder Kuhmilch vorkommt.

Später auftretende Formen der Neurodermitis (nach dem ersten Lebensjahr) werden vor allem durch die Ernährung des Säuglings beeinflusst. Besonders wichtig sind hierbei zwei Punkte, nämlich je mehr verschiedene Nahrungsmittel ein Säugling im ersten Lebensjahr bekommt, desto besser ist er vor Neurodermitis geschützt, und Milchprodukte und Joghurt schützen besonders.

10 Babys



Nur Muttermilch/Babymilch



Drei werden an Neurodermitis erkranken

10 Babys



Bereits im ersten Lebensjahr abwechslungsreiche Kost



1 bis 2 werden an Neurodermitis erkranken

8 bis 9 bleiben gesund



Schulung als Brücke zwischen Patient und Forschung (Workpackage 5)

Koordination: Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier, Zürich



Im Rahmen der Forschungsarbeiten im Workpackage 5 werden die Ergebnisse der bestehenden und zukünftigen Schulungsaktivitäten gemessen, kritisch evaluiert und Massnahmen entwickelt, die die Angebote gezielt verbessern. So sollen Effizienz und Nachhaltigkeit der angebotenen Weiterbildungen gemessen und laufend optimiert werden. Zudem werden die Lehrpläne laufend

aktualisiert, damit in den anderen Workpackages gewonnene wissenschaftliche Erkenntnisse umgehend einfließen können. Durch das Einbringen von allergologischen Lehrinhalten im Medizinstudium soll schon früh das Interesse für diese Erkrankungen geweckt werden.

Unser Ziel ist es, Lernaktivitäten so zu gestalten, dass sie von unseren Hauptzielgruppen, den Hausärzten und den Studierenden der Medizin, genutzt werden, um Wissen, Fähigkeiten und Fertigkeiten im Bereich Allergien effektiv im Alltag umzusetzen. Wir wollen auch erfassen, mit welchen Massnahmen die Wirksamkeit von Lernaktivitäten im Hinblick auf die Versorgung der Patienten gemessen werden kann. Durch Kurse und Seminare für Praxisassistentinnen, Apotheker und andere in der Pflege tätige Personen soll zudem eine nachhaltige Veränderung im Umgang mit Allergiepazienten, insbesondere in den Bereichen Neurodermitis und Anaphylaxie, erzielt werden.

Die Kurse und Seminare von CK-CARE sind sehr beliebt und stossen auf viel Interesse, ausgezeichnete Feedbacks und hohe Akzeptanz. Davon zeugen einerseits die durchgeführten Auswertungen sowie die andererseits sehr guten bis begeisterten Rückmeldungen seitens der Teilnehmer. Zudem sind die von CK-CARE abgegebenen Ausbildungsunterlagen bereits so geschätzt, dass sie von interessierten Grundversorgern und auch von anderen Interessierten unabhängig von den eigentlichen Schulungsaktivitäten von der Website heruntergeladen und abgegeben werden.

Effektivität und Nachhaltigkeit von Lernaktivitäten im Bereich Allergien bleiben dennoch eine grosse Herausforderung.

Wie können wir Grundversorger optimal weiterbilden?

Der Zugang zu wichtigen Exponenten und Organisationen im Bereich der Grundversorgung wurde weiter ausgebaut und vertieft. In enger Zusammenarbeit u.a. mit dem Institut für Hausarztmedizin in Zürich (Prof. Th. Rosemann) und mit Exponenten von «Junge Hausärzte Schweiz» konnten Bedürfnisanalysen entwickelt und durchgeführt werden. Dabei zeigte sich, dass vor allem interaktive Fortbildungen im kleinen Kreis (Qualitätszirkel) oder im Rahmen von bereits bestehenden Kongressen etwa für Hausarztmedizin gewünscht werden. Wir richten unsere Fortbildungen nun entsprechend aus.

Für die Bedürfnisanalyse «Wie und weshalb sollen/wollen sich Hausärzte im Bereich Allergien fortbilden?» wurde ein dreiseitiger Fragebogen zusammengestellt und an einem Workshop in Zürich getestet. Mit demselben Fragebogen sollen 2016 mithilfe von EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) im gesamten europäischen Raum Daten gesammelt werden. Vor sämtlichen Kursen und Seminaren werden die Teilnehmer nach ihren Erwartungen und ihren allfälligen Wissenslücken gefragt, danach wird der erzielte Wissenszuwachs abgefragt (sogenannte GAP-Analyse). Mit diesem Vorgehen gewinnen wir eine gute Übersicht über den Nutzen eines Lehrangebotes. Aufgrund dieser Analyse hat sich herausgestellt, dass für folgende sechs Allergieaspekte bei Ärzten das grösste Interesse bestand: Behandlung der akuten Anaphylaxie, Behandlung von Asthma, Erkennen der akuten Anaphylaxie, Urtikariatherapie, Ekzembehandlung und Therapie bei Medikamentenallergien.

Die GAP-Analysen zeigen jeweils vor den Kursen eine recht grosse Diskrepanz zwischen vorhandenem und gewünschtem Wissen. Nach den Kursen beträgt jedoch der subjektive Wissenszuwachs im Mittel meist 60–70%. Zum Teil können gar bis zu 100% der anfänglich geäusserten Diskrepanz in solchen Kursen aufgefangen werden.

Commitment-to-Change

Ein besonders wichtiges Merkmal einer guten Fortbildung ist die dadurch bewirkte Änderung des Verhaltens im Alltag – das sogenannte Commitment-to-Change (CTC). Befragungen wurden bisher in neun Kursen für Kinderärzte eingesetzt, und dabei erhielten wir insgesamt 768 CTC-Aussagen. In einer Evaluation zwei bis drei Monate nach den Kursen wird bei den Teilnehmern abgefragt, welche Änderungen umgesetzt, teilweise umgesetzt bzw. nicht umgesetzt wurden. Diese Daten werden voraussichtlich im ersten Quartal 2016 ausgewertet und analysiert.

Eine Kernaussage und Selbsteinschätzung einer Teilnehmerin war: «CTC ist das Beste, was mir in einer Fortbildung passiert ist – ich habe bereits alles in meiner Praxis umgesetzt, zusätzlich im lokalen Qualitätszirkel eingebracht, und ich nehme bereits wahr, dass es bestimmten Patienten besser geht.»

Im Endeffekt sollen durch unsere Edukationstätigkeiten ja die Patienten eine bessere Versorgungsqualität durch einen besser geschulten Haus- oder Kinderarzt erhalten. So können etwa besser betreute Patienten mit Neurodermitis eine nachweislich verminderte Schubhäufigkeit und Intensität haben, was auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Die Lernangebote von CK-CARE sind sowohl fachlich als auch methodisch-didaktisch nach neuesten Erkenntnissen konzipiert. Dafür stehen das Edukationskomitee mit Prof. Dr. Peter Schmid-Grendelmeier, Prof. Dr. Johannes Ring, Prof. Dr. Roger Lauener, Dr. Georg Schächli sowie die beiden Educationalists Doris Straub Piccirillo (MME Unibe) und Dr. Daniela Münch.

Medizinstudium – ärztliche Weiterbildung – kontinuierliche ärztliche Fortbildung

Allergiewissen im Medizinstudium

Diverse Blockpraktika (auf dem Allergiecampus Davos) für Studierende sind derzeit in Vorbereitung. Ein Antrag auf Aufnahme eines einwöchigen Mantelstudiums in «Allergologie» in den Medizinstudiengang der Universität Zürich wurde eingereicht.

Fort- und Weiterbildungsaktivitäten für zertifizierte und angehende Fachärzte

In Plenarpräsentationen, Symposien, Workshops wie auch in einem CK-CARE-Webinar wurden in Davos und in weiteren Zentren angehende Fachärzte, insbesondere zertifizierte Dermatologen, Allergologen und Pädiater, durch unsere Edukatoren Roger Lauener, Johannes Ring und Peter Schmid-Grendelmeier geschult.

Schweizer Hausärzte wurden in Weiterbildungseinheiten und lokalen Qualitätszirkeln von Peter Schmid-Grendelmeier und teilweise auch von Mitgliedern seines Teams geschult. Anlässlich der speziell auf Hausärzte ausgerichteten Medidays in Zürich fand ein ausgezeichnet bewerteter Workshop zum Thema «Medikamentenallergien in der Praxis» unter der Leitung von Peter Schmid-Grendelmeier statt.

Anlässlich der Jubiläumstagung von Kinderärzte Schweiz wurden in einer Kooperation zwischen Kinderärzte Schweiz und CK-CARE sechs Workshops unter den Titeln «Atopische Dermatitis für Ärzte», «Atopische Dermatitis für Praxisassistentinnen», «Ernährung von Kleinkindern» (für Praxisassistentinnen) und ein Update-Seminar zum Thema «Asthma bronchiale» erfolgreich mit sehr positiven Rückmeldungen durchgeführt.

Der dritte Blockkurs «Allergie im pädiatrischen Alltag» mit 31 Teilnehmenden aus Schweizer Kinderarztpraxen konnte mit dem dritten Block Anfang Juli und dem Webinar «Pseudoallergien» unter der Leitung von Roger Lauener und Claudia Müller-Wiederkehr erneut erfolgreich abgeschlossen werden.

Für das Pilotmodul des Online-Learning-Tools «Allergiediagnostik – Basiswissen» sind die Lernziele formuliert worden, die als Grundlage für die einzelnen Module dienen. Diese sind ausgerichtet auf die Stufen «Basis», «Fortgeschrittene» und «Master». Formate wie Tutorials und Erklärvideos, teilweise mit integrierten klinischen Videoclips, sind definiert worden. Mit dem Erstellen von Storyboards, wie auch einem ersten Videoclip für die Module «Hautpricktest» und «Anamnese», haben wir erfolgreich begonnen.



Über 5500 Fachärzte und Ärzte in der Weiterbildung konnten im Berichtszeitraum vom Know-how und von den Erfahrungen unserer Direktionsmitglieder sowie der CK-CARE-Edukatoren profitieren und viel praktisches Allergiewissen erwerben. Hervorzuheben ist auch die Zeitschrift «Basiswissen Allergie» in Kooperation mit Springer Medizin, von der nun die dritte Ausgabe vorliegt, welche erneut ausgezeichneten Anklang findet.



Schulungen und Ausbildung für Fachpersonen

Fachschulungen

Im Berichtszeitraum wurden durch unser Edukatorenteam, in Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen, Pflegefachpersonen, pädagogisches Personal sowie Ernährungsfachleute geschult. Die Ausbildungsinhalte umfassten die ganze Breite der Allergiethematik, aber auch die praktische Umsetzung derselben in den jeweiligen Tätigkeitsfeldern der Fachpersonen. Die Schulungen werden laufend evaluiert und optimiert. Insbesondere der enge Praxisbezug wurde sehr geschätzt.

Neben den eigentlichen Fachpersonen wurden konsequent auch Hospitantinnen und Hospitanten im Sinne des Train-the-Trainer-Ansatzes geschult.



Train-the-Trainer-Schulungen

Die praxisorientierten Train-the-Trainer-Schulungen sind ein fester Bestandteil der CK-CARE Edukation. So wurden auch 2015 im Rahmen des Dreiländerprojektes Ärzte, Psychologen, Pädagogen, Ernährungs- und Pflegefachkräfte zu Neurodermitis-, Anaphylaxie-, Asthma- und Patiententrainern ausgebildet. Die Schulungsmodulare wurden jeweils als kompakte Schulungswoche angeboten und waren gut besucht bzw. ausgebucht. Sie sind sowohl von der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) wie auch der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (SGDV) anerkannt.

Patientenedukation

Es konnten diverse Patientenschulungen für Eltern von betroffenen Kindern und Kinderschulungen im Sinne von Hospitationen begleitet werden. Dieser direkte Praxisbezug ermöglicht es neu geschulten Teams, das in den Trainerschulungen erworbene Wissen und die Fähigkeiten direkt anzuwenden,

umzusetzen und zu verbessern. Diese Schulungen fanden in Zusammenarbeit mit aha! Allergiezentrum Schweiz in Zürich und Bern sowie in Salzburg in Zusammenarbeit mit der dortigen Kinderklinik statt.

Kinder- und Jugendcamps

Im Rahmen des Allergiecamps Davos wurden Kinder- und Jugendcamps durchgeführt. Kinder und Jugendliche mit Allergien, Neurodermitis und Asthma konnten von diesem Angebot profitieren und Lernangebote zu ihren krankheitsspezifischen Problemen in diesem geschützten Rahmen wahrnehmen.

CK-CARE Allergy Education Week 2015

Vom 7. bis 13. September 2015 fand die zweite «Allergy Education Week» in Davos statt. Mit verschiedenen, zum Teil parallel durchgeführten Veranstaltungen wurden sowohl Hausärzte, Pädiater, Allergologen, Dermatologen als auch andere Fachpersonen angesprochen, die in der Behandlung von Allergiebetroffenen tätig sind. Ein voller Erfolg war wiederum der Workshop für Grundversorger zusammen mit ihren medizinischen Praxisassistentinnen im Team zum Thema «Anaphylaxie». Ganze Praxisteams sowie einzelne Hausärztinnen und MPAs (med. Praxisassistentinnen) profitierten von der praxisnahen Fortbildung «Basiswissen Anaphylaxie» und vom integrierten Notfalltraining für den Ernstfall. An eher allgemein ausgerichteten Fortbildungen im Allergiebereich für die Grundversorger war das Interesse weniger gross, sodass wir hier in Zukunft andere Fortbildungsformate und Veranstaltungen favorisieren werden.

In der Summer School (gemeinsam durchgeführt mit der EAACI; European Academy of Allergy and Clinical Immunology) wurden von Experten topaktuelle und hochspannende Aspekte der Interaktion von allergischen Erkrankungen mit den Gebieten der Neurophysiologie und der Psychologie vorgestellt – ein Fundus an hochrelevantem und bisher kaum bekanntem Wissen, der sich hier den Teilnehmern im gegenseitigen Austausch offenbarte.

Die Ausbildung von Pflegefachpersonen zur praktischen Therapie- und Hautpflegeanleitung für Patienten mit Neurodermitis fokussierte darauf, das zunächst erworbene Wissen sowie die neu gewonnenen Fertigkeiten direkt im Praxis- oder Klinikalltag umzusetzen bzw. Patienten anzuleiten.

Fachpersonen aus Medizin, Pflege, Psychologie, Pädagogik mit Interesse an Patientenedukation konnten in den Train-the-Trainer-Schulungen neben dem Wissen zu den krankheitsspezifischen Modulen Neurodermitis und Anaphylaxie auch die Basiskompetenz zur Durchführung der entsprechenden Patientenschulungen erarbeiten.



Allergiecampus Davos – ein Campus für Klinik, Forschung und Edukation im Allergie- und Asthmabereich

Auf dem Areal in Davos Wolfgang wird seit dem 1. Juli 2014 der Campus für Allergieforschung, -ausbildung und -behandlung aufgebaut. Durch die enge Zusammenarbeit von SIAF (Forschung), der Hochgebirgsklinik Davos (Behandlung) und CK-CARE (internationale Forschung und Ausbildung) sollen weltweit einmalige Möglichkeiten im Kampf gegen Allergien geschaffen werden.

CK-CARE wirkt seit der Gründung 2009 am Standort Davos Wolfgang. Die auf diesem Areal seit über 100 Jahren domizilierte Hochgebirgsklinik Davos (HGK) wurde über die letzten zwei Jahre unter einem neuen Betriebskonzept redimensioniert und neu ausgerichtet. Die neue Leitung der HGK will aus der Klinik eine der führenden Kliniken im Allergiebereich formen, nicht zuletzt dank der Nähe zu CK-CARE und SIAF. SIAF, weltweit führendes Grundlagenforschungsinstitut mit langjähriger Erfolgsgeschichte, hat seinen Sitz in Davos Platz. SIAF und CK-CARE verbindet ebenfalls seit der Gründung von CK-CARE 2009 eine intensive Zusammenarbeit.

CK-CARE, SIAF und die HGK haben sich auf strategischer Ebene dem zukunftsfrächtigen Konzept der translationalen Forschung verschrieben: In diesem Konzept kommen die Ergebnisse der Forschung – auch durch räumliche und organisatorische Nähe – direkt den Patienten in der Klinik zugute. Die Forschung ihrerseits profitiert von der örtlich verbundenen Klinik mit entsprechenden Behandlungsschwerpunkten und Patientengut dadurch, dass sie sich kompromisslos auf die Patienten fokussieren kann und muss; die Forschung erhält raschen Zugang zu Daten und Materialien. Vor diesem Hintergrund wurde das Projekt eines Campus Davos lanciert, bestehend aus den Elementen:

- klinische Versorgung (stationär/ambulant) im Allergie- und Asthmabereich (HGK/CK-CARE)
- Spitzenforschung im Allergie- und Asthmabereich (SIAF/CK-CARE)
- Schulung und Ausbildung (SIAF/CK-CARE)
- Durchführung wissenschaftlicher und anwendungsorientierter Kongresse, Tagungen und Workshops (CK-CARE/SIAF/HGK)

Damit entsteht ein international einmaliges Kompetenzzentrum für Allergie- und Asthmaforschung, welches echte Translation ermöglicht und Grundlagenforschung, klinische Forschung, klinische und ambulante Versorgung, Entwicklung von Therapien, Aus- und Weiterbildung von Studierenden und Ärzten sowie Kongresse und Tagungen idealerweise an ein und demselben Ort vereint. Die operative Zusammenarbeit der drei Campuspartner im Bereich Forschung, Therapie und Ausbildung hat sich im Berichtsjahr bereits gut etablieren können. Es wurden gemeinsame Projekte vorangetrieben und gemeinsame Angebote realisiert. Intensive Bereiche der Zusammenarbeit stellen auch die CK-CARE-Biobank und -Datenbank sowie das CK-CARE-Studienzentrum an der HGK dar. Alle diese Kernelemente des Campus konnten 2015 in Betrieb genommen werden und werden die Drehscheiben der künftigen Zusammenarbeit bilden. Im Berichtsjahr wurde zudem eines der im Zuge der Reorganisation der HGK freigewordenen Gebäude rückgebaut, um Platz zu schaffen für das neue Forschungsgebäude für SIAF sowie für die von den Campuspartnern gemeinsam zu nutzenden Räumlichkeiten für Tagungen, Schulungen und Kongresse. Das neue Gebäude soll ab 2016 erstellt und 2018 in Betrieb genommen werden. Es wird den optimalen räumlichen Rahmen für den Allergiecampus bieten.

Global Allergy Forum (GAF)

Bereits zum dritten Mal fand in Davos das von CK-CARE initiierte Global Allergy Forum, ein Internationaler Thinktank zum Thema Allergie statt. Vom 28. Juni bis zum 1. Juli diskutierten rund 70 weltweit renommierte Wissenschaftler aus dem Gebiet der Allergologie und verwandten Disziplinen über Herausforderungen und Lösungsansätze zum Thema «Atopische Dermatitis/Ekzem».

Unter den allergischen Erkrankungen wird die atopische Dermatitis als Modellkrankheit betrachtet. Bei betroffenen Kindern ist vor dem Eintritt ins Jugendalter eine erhebliche Heilungsrate (ca. 40%) festzustellen. Es wird angenommen, dass diese natürliche Heilung zumindest teilweise auf noch zu erforschende Mechanismen zurückzuführen ist, die zu einer Immuntoleranz gegenüber Umwelteinflüssen wie Allergenen führen. Diese Mechanismen wurden bisher jedoch noch nicht systematisch untersucht. Forschungsarbeiten in diesem Bereich werden einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben.

In sechs Arbeitsgruppen analysierten die Teilnehmer des GAF 2015 gegenwärtige Problembereiche wie Umweltfaktoren, insbesondere deren Einfluss auf die Keimbiedelung (Mikrobiom) der Haut, die Entwicklung und den Verlauf von atopischen Erkrankungen und Strategien zur Prävention. Der spezielle Campus-Charakter wie auch der überschaubare Kreis der hochkompetenten Teilnehmern liessen einen ausserordentlich positiven und stimulierenden Spirit zu, der sich in einem sehr regen und hochstehenden Austausch zeigte.

Die Ergebnisse und Erkenntnisse wurden in der 3. Davos Declaration zusammengefasst. Sie widerspiegelt den aktuellen Stand von Forschung, Edukation, Versorgung und Wissensvermittlung und zeigt konkrete Vorschläge zur Verbesserung der Situation in der Allergologie auf.

Individuelle Projekte werden mit maximal 100 000 Franken pro anno dotiert und ermöglichen eine Vernetzung mit anderen Forschergruppen. Es steht die Anbindung von Forschergruppen mit einem patientenbezogenen, translationalen Charakter im Vordergrund. Seit Bestehen von CK-CARE wurden 10 Kooperationsprojekte gefördert deren Ergebnisse sich zum Teil bereits in internationalen Publikationen niedergeschlagen haben:

Dr. von Hauersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München

IgE sensitization and B cell immunity in Atopic Diseases versus Hyper-IgE syndroms

Dr. rer. Biol. Hum. Beate Hagl und Priv. Doz. Dr. med. Ellen Renner

Ziel des Projektes ist es, die Funktion von IgE-produzierenden B-Zellen mithilfe von monogenetischen Defekten im Vergleich zur atopischen Dermatitis besser zu verstehen. Beim Hyper-IgE Syndrom (HIES) handelt es sich um eine Erkrankung, bei der es durch einen genetischen Defekt zu einer ausgeprägten atopischen Dermatitis kommt. Ein besseres Verständnis der pathologischen B Zellimmunität bei allergischen Erkrankungen soll anschliessend für neue Therapieansätze genutzt werden. Das Projekt beinhaltet ein Schwerpunktthema von CK-CARE – den natürlichen Verlauf der allergischen Erkrankung.

Klinikum rechts der Isar, München

Characterization of severe atopic dermatitis and cutaneous immune suppression

Prof. Dr. Tilo Biedermann

Das Projekt soll helfen, das vielgestaltige Krankheitsbild der Neurodermitis besser zu verstehen. Wir wissen bislang nicht, welche Patienten schwere und welche nur milde Erscheinungsbilder aufweisen werden. Ziel dieses Projektes ist es, durch detaillierte Untersuchung einzelner Patienten diejenigen Parameter zu eruieren, die eine solche Vorhersage ermöglichen. Insbesondere soll die Vorhersage für generalisierte virale Infektionen der Haut, die bei der Neurodermitis häufig auftreten, verbessert werden. Eine neue Zellart in der Haut konnte beschrieben werden, die eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem der Haut hat. Ob diese Zellen auch bei den für Neurodermitiker typischen Virusinfektionen der Haut eine Rolle spielen, wird in diesem Projekt gezielt untersucht.

Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universitäts-spital Bern

Role of autophagy in atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis

Prof. Dr. Dagmar Simon

Die molekularen Grundlagen chronischer Entzündungszustände, wie sie bei der Allergie und der Neurodermitis auftreten und diese unterhalten, sind bis heute wenig verstanden. Erst kürzlich wurde ein Prozess, bei dem Zellen sich selbst unter kontrollierten Bedingungen zerstören, als ein fundamentaler Prozess der angeborenen Immunantwort erkannt und als Autophagie bezeichnet. In diesem

Projekt soll untersucht werden, inwieweit Autophagie Zellen von Grenzschichten, wie die der Haut und der Schleimhaut, in entzündetem Gewebe reguliert. Dazu sollen Biopsien von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) und eosinophiler Ösophagitis (EoE) untersucht und verglichen werden.

Austauschprogramm

Junge wie auch bereits erfahrene medizinische und wissenschaftliche Fachkräfte können dank dem CK-CARE-Austauschprogramm im Bereich der Allergieforschung Förderunterstützung beantragen. Damit können die Gastwissenschaftler und -mediziner für einen bestimmten Zeitraum von maximal vier Monaten innerhalb der klinischen und laborexperimentellen Austauschprogramme an den CK-CARE-Standorten unterstützt werden. Damit sollen auch langfristig zukünftige klinische und wissenschaftliche Kooperationen gefördert werden. Seit Beginn konnten bereits 67 Personen aus 18 Ländern von dieser gezielten Fortbildung profitieren. Im Jahr 2015 haben folgende dreizehn Gastwissenschaftler und -ärzte am Austauschprogramm teilgenommen:

Agache Costel, TheraMed Centru Medical de Diagnostic si Tratament, Brasov, Rumänien

Damialis Athanasios, Aristotle University of Thessaloniki, Griechenland

Gräf Florian, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Jansen Kirstin, Universität Wageningen, Niederlande

Krätz Carolin, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Li Shuo, Universität Melbourne, Australien

Mu Xian, Capital Medical University, Peking, China

Meng Yifan, Capital Medical University, Peking, China

Overbeek Saskia, Utrecht University, Utrecht, Niederlande

Tan Hern Tze Tina, Hospital University Sains Malaysia, Kelantan, Malaysia

Schröder Jens, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

Spielberger Benedikt, Dr. von Hauerschen Kinderspital, München, Deutschland

Zwanenburg Lianne, Fontys University of Applied Sciences, Eindhoven, Niederlande

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Agache Costel, PhD

Allam Jean-Pierre, Dr. med.

Altunbulakli Can, MSc, Doktorand

Bersuch Eugen, Dr. med.

Bischofberger Helena, Dr. vet. med.

Bounas-Pyrros Nikolaos, Dr. med.

Boonpiyathad Tadech, MSc

Bühler Neeta

Buters Jeroen, Prof. Dr.

Dittlein Daniela, MSc

Eyerich Kilian, Prof. Dr.

Eljaszewicz Andrzej, PhD

Ferstl Ruth, PhD

Frei Remo, Dr. rer. nat.

Gilles-Stein Stefanie, Dr.

Glatz Martin, Dr. med.

Grando Karin

Häring Franziska

Herrmann Nadine, Dr.

Hoetzenecker Wolfram, Dr. med. PhD

Jansen Kirstin, MSc

Kammler Hans-Jürgen, Dr. med.

Krätz Caroline, MSc

Leib Nicole, MSc

Li Shuo, PhD

Lipinski Marleen

Loeliger Susanne

Meng Yifan, PhD

Mu Xian, MD

Novak Natalija, Prof. Dr. med.

Neumann Avidan, Prof. PhD

Öder Sebastian, Dr.

Reiger Mathias, Dr.

Roduit Caroline, Dr. med.

Saulite Ieva, Dr.

Schiesser Kirsten, Dr. med.

Schnell Lisa, Cand. med.

Sokolowska Milena, MD

Sprankel Lasse

Stroisch Tim, MSc

Sugita Kazunari, MD, PhD

Tan Tina, MD

Todorova Antonia, Dr.

van de Veen Willem, PhD

Wawrzyniak Paulina, MSc, Doktorandin

Wimmer Maria, Dr.

Awards

Eyerich K.

Oscar Gans Förderpreis, Preis der DDG.

Schmid-Grendelmeier P.

Ernennung zum Präsidenten der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie SGAI und zum Vizepräsidenten Education and Specialty der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Roduit C.

Preis der Ulrich Müller-Gierok Stiftung 2015 für die Publikation zur Nahrungsmittelallergie bei Kindern.

Glatz M.

Förderpreis 2015 der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung ADF e.V. Arbeitskreis Dermatologische Forschung ADF für seine Forschungsarbeiten im Bereich Neurodermitis-Malassezia.

Sokolowska M.

Long-term Fellowship travel grant. 13th European Respiratory Society Lung Science Conference, Estoril, Portugal, March 2015.

Best oral presentation. 9th World Immune Regulation Meeting, Davos, Switzerland, March 2015.

Sugita K.

EAACI Examination in Allergology/Clinical Immunology and EAACI abstract award winner.

Wawrzyniak P.

Workshop prize «Epigenetic regulation of immune response» WIRM, March 2015 and GA2LEN Junior Travel Grant winner for EAACI Barcelona 2015.

Cabanillas et al

Best abstract presentation of the session at the EAACI congress 2015 in Barcelona.

Thesis

Treis A., PhD

Thesis: «Characterization and functional analysis of SMA4, a Novel Gene in Human Core Duplicons». Eberhard Karls Universität Tübingen, March 2015.

Garbani M., PhD

Thesis: «Evaluation of peptide mediated Dendritic Cell targeting and particulate adjuvants for immunotherapy». ETH Zurich, April 2015.

Wawrzyniak M., PhD

Thesis: «Isolation and characterization of human IL-22-producing T cells». University of Zurich, Microbiology and Immunology PhD Program, November 2015.

Lehmann S., PhD

Thesis: «Prebiotics as immunoregulators». Technische Universität, München, September 2015.

Habilitationen

Akdis M. Prof., Universität Zürich

O'Mahony L., PD, Universität Zürich

Soyka M., PD, Universität Zürich

Global Allergy Forum and Third Davos Declaration 2015: Atopic dermatitis/Eczema: challenges and opportunities toward precision medicine. Bieber T, Akdis C, Lauener R, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Schäppi G, Allam JP, Apfelbacher C, Augustin M, Beck L, Biedermann T, Braun-Fahrländer C, Chew F T, Clavel T, Cramer R, Darsow U, Deleuran M, Dittlein D, Duchna HW, Eichenfeld L, Eyerich K, Frei R, Gelmetti C, Gieler U, Gilles S, Glatz M, Grando K, Green K, Gutermuth J, Guttman-Yassky E, Hanifin J, Hijnen D, Hoetzenecker W, Irvine A, Kalweit A, Katoch N, Knol E, Koren H, Möhrenschrager M, Münch D, Novak N, O'Mahony L, Paller AS, Rhyner C, Roduit C, Schiesser K, Schröder J, Simon D, Simon HU, Sokolowska M, Spuls P, Stalder JF, Straub D, Szalai Z, Taieb A, Takaoka R, Todd G, Todorova A, Vestergaard C, Werfel T, Wollenberg A, Ring J. *Allergy online* 2016 Mar. Doi: 10.1111/all.12857.

Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis CA. The Complex Type 2 Endotype in Allergy and Asthma: From Laboratory to Bedside. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Jun;15(6):29. IPF: 2.450.

Akdis CA, Akdis M. Advances in allergen immunotherapy: aiming for complete tolerance to allergens. *Sci Transl Med.* 2015 Mar 25;7(280) IPF: 15.843.

Baurecht H, Hotze M, Brand S, Büning C, Cormican P, Corvin A, Ellinghaus D, Ellinghaus E, Esparza-Gordillo J, Fölster-Holst R, Franke A, Gieger C, Hubner N, Illig T, Irvine AD, Kabesch M, Lee YA, Lieb W, Marenholz I, McLean WH, Morris DW, Mrowietz U, Nair R, Nöthen MM, Novak N, O'Regan GM; PAGE Consortium, Schreiber S, Smith C, Strauch K, Stuart PE, Trembath R, Tsoi LC, Weichenthal M, Barker J, Elder JT, Weidinger S, Cordell HJ, Brown SJ. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. *Am J Hum Genet.* 2015 Jan 8;96(1):104-20.

Bieber T, Straeter B. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. *Allergy* 2015;70(1):6-11.

Blume C, Swindle EJ, Gilles S, Traidl-Hoffmann C, Davies DE. Low molecular weight components of pollen alter bronchial epithelial barrier functions. *Tissue Barriers.* 2015 Jul 15;3(3):e1062316. doi: 10.1080/15476286.2015.1062316. eCollection 2015 Jul-Sep. PMID: 26451347.

Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, Eiwegger T, Firinu D, Harr T, Knol E, Matucci A, Palomares O, Schmidt-Weber C, Simon HU, Steiner UC, Vultaggio A, Akdis CA, Spertini F. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy.* 2015 Jul;70(7):727-54. IPF: 5.995.

Brick T, Schober Y, Böcking C, Pekkanen J, Genuneit J, Loss G, Dalphin JC, Riedler J, Lauener R, Nockher W, Renz H, Vaarala O, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Ege MJ, Pfefferle PI. ω -3 fatty acids contribute to the asthma-protective effect of unprocessed cow's milk. PASTURE study group. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan 11.

Cabanillas B, Cuadrado C, Rodriguez J, Hart J, Burbano C, Crespo JF, Novak N. Potential changes in the allergenicity of three forms of peanut after thermal processing. *Food Chem.* 2015 Sep 15;183:18-25.

Cabanillas B, Novak N. Allergic Reactions to Pine Nut: A Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5):329-33.

Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics and the immune system; experimental data and clinical evidence. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 Mar;31(2):153-8. IPF 4.1.

Kenngrossen CK-CARE

per 31. Dezember 2015

CK-CARE-spezifische Kenngrossen: Forschung

15 gemeinsame Publikationen (mind. 2 Forschungsbereiche)

55 Publikationen insgesamt mit CK-CARE-Nennung

30 Publikationen mit Impact-Faktor >5 mit CK-CARE-Nennung

10 Masterthesen, MD, PHD, Habilitationen unter CK-CARE

CK-CARE-spezifische Kenngrossen: Edukation

493 Ausbildungstage Haus- und Kinderärzte inkl. Assistierende

141 Ausbildungstage Studierende

296 Ausbildungstage Trainer

62% der Edukationsangebote werden in Davos durchgeführt

- Garzorz N, Alsisi A, Todorova A, Atenhan J, Lauffer TF, Ring J, Schmidt-Weber C, Biedermann T, Eyerich S, Eyerich K. Dissecting susceptibility from exogenous triggers: the model of alopecia areata and associated inflammatory skin diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015 Dec;29(12):2429-35. doi: 10.1111/jdv. 13325. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416203.
- Gilles S, Beck I, Lange S, Ring J, Behrendt H, Traidl-Hoffmann C. Non-allergenic factors from pollen modulate T helper cell instructing notch ligands on dendritic cells. *World Allergy Organ J*. 2015 Jan 20;8(1):2. doi: 10.1186/s40413-014-0054-8. eCollection 2015. PMID: 25610519.
- Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015 May 29;4(6):1217-28.
- Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):75-86.
- Kubo T, Wawrzyniak P, Morita H, Sugita K, Wanke K, Kast JI, Altun-bulakli C, Rückert B, Jakiela B, Sanak M, Akdis M, Akdis CA. CpG-DNA enhances the tight junction integrity of the bronchial epithelial cell barrier. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun 19. pii: S0091-6749(15)00698-3. IPF: 11.248.
- Lauener R, Eigenmann P, Roduit C. Ernährung im Kindesalter-Allergieprävention. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*. 4/2015.
- Loss GJ, Depner M, Ulfman LH, van Neerven RJ, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Lauener R, Pfefferle PI, Pekkanen J, Vaarala O, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Ege MJ. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. PASTURE study group. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):56-62.
- Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Roduit C, Kabesch M, Lauener R, Pfefferle PI, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Ege MJ. The Early Development of Wheeze: Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. PASTURE study group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 17.
- Morita H, Arae K, Unno H, Miyauchi K, Toyama S, Nambu A, Oboki K, Ohno T, Motomura K, Matsuda A, Yamaguchi S, Narushima S, Kajiwara N, Iikura M, Suto H, McKenzie AN, Takahashi T, Karasuyama H, Okumura K, Azuma M, Moro K, Akdis CA, Galli SJ, Koyasu S, Kubo M, Sudo K, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. An Interleukin-33-Mast Cell-Interleukin-2 Axis Suppresses Papain-Induced Allergic Inflammation by Promoting Regulatory T Cell Numbers. *Immunity*. 2015 Jul 21;43(1):175-86. IPF: 21.561.
- Obersteiner A, Gilles S, Frank U, Beck I, Häring F, Ernst D, Rothballer M, Hartmann A, Traidl-Hoffmann C, Schmid M. "Relationship between pollution, pollen-associated microbiome and the allergenicity of pollen." *PLoS One* 2016.
- Oeder S, Alessandrini F, Wirz OF, Braun A, Wimmer M, Frank U, Hauser M, Durner J, Ferreira F, Ernst D, Mempel M, Gilles S, Buters JT, Behrendt H, Traidl-Hoffmann C, Schmidt-Weber C, Akdis M, Gutermuth J. "Pollen-derived nonallergenic substances enhance Th2-induced IgE production in B cells." *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1450-60. doi: 10.1111/all.12707. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26214762.
- Oeder S, Kanashova T, Sippula O, Sapcaru SC, Streibel T, Arteaga-Salas JM, Passig J, Dilger M, Paur HR, Schlager C, Mühlhopt S, Diabaté S, Weiss C, Stengel B, Rabe R, Harndorf H, Torvela T, Jokiniemi JK, Hirvonen MR, Schmidt-Weber C, Traidl-Hoffmann C, BéruBé KA, Włodarczyk AJ, Prytherch Z, Michalke B, Krebs T, Prévôt AS, Kelbg M, Tiggesbäumker J, Karg E, Jakobi G, Scholtes S, Schnelle-Kreis J, Lintelmann J, Matuschek G, Sklorz M, Klingbeil S, Orasche J, Richthammer P, Müller L, Elsasser M, Reda A, Gröger T, Weggler B, Schwemer T, Czech H, Rüger CP, Abbaszade G, Radischat C, Hiller K, Buters JT, Dittmar G, Zimmermann R. Particulate matter from both heavy fuel oil and diesel fuel shipping emissions show strong biological effects on human lung cells at realistic and comparable in vitro exposure conditions. *PLoS One*. 2015 Jun 3; 10(6):e0126536. doi: 10.1371/journal.pone.0126536. eCollection 2015. PMID: 26039251.
- Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Harmsen HJ, Vaarala O. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. PASTURE study group. *Clin Exp Allergy*. 2015 May;45(5):928-39.
- Schaarschmidt H, Ellinghaus D, Rodríguez E, Kretschmer A, Baurecht H, Lipinski S, Meyer-Hoffert U, Harder J, Lieb W, Novak N, Fölster-Holst R, Esparza-Gordillo J, Marenholz I, Ruschendorf F, Hubner N, Reischl E, Waldenberger M, Gieger C, Illig T, Kabesch M, Zhang XJ, Xiao FL, Lee YA, Franke A, Weidinger S. A genome-wide association study reveals 2 new susceptibility loci for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;136(3):802-6.
- Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:479-483.
- Staudacher A, Hinz T, Novak N, von Bubnoff D, Bieber T. Exaggerated IDO1 expression and activity in Langerhans cells from patients with atopic dermatitis upon viral stimulation: a potential predictive biomarker for high risk of Eczema herpeticum. *Allergy* 2015.
- Stanic B, van de Veen W, Wirz OF, Rückert B, Morita H, Söllner S, Akdis CA, Akdis M. IL-10-overexpressing B cells regulate innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):771-80. IPF: 11.248.
- Soyka MB, Holzmann D, Basinski TM, Wawrzyniak M, Bannert C, Bürgler S, Akkoc T, Treis A, Rückert B, Akdis M, Akdis CA, Eiwegger T. The Induction of IL-33 in the Sinus Epithelium and Its Influence on T-Helper Cell Responses. *PLoS One*. 2015 May 1;10(5):e0123163. IPF 4.5.
- Wegrzyn AS, Jakiela B, Rückert B, Jutel M, Akdis M, Sanak M, Akdis CA. T-cell regulation during viral and nonviral asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jul;136(1):194-197.e9. IPF: 11.248.
- Wimmer M, Alessandrini F, Gilles S, Frank U, Oeder S, Hauser M, Ring J, Ferreira F, Ernst D, Winkler JB, Schmitt-Kopplin P, Ohnmacht C, Behrendt H, Schmidt-Weber C, Traidl-Hoffmann C, Gutermuth J. "Pollen-derived adenosine is a necessary cofactor for ragweed allergy." *Allergy*. 2015 Aug;70(8):944-54. doi: 10.1111/all.12642. Epub 2015 May 28. PMID: 25939785.
- Zink A, Traidl-Hoffmann C. Green tea in dermatology – myths and facts. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Aug;13(8):768-75. doi: 10.1111/ddg.12737. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26177066.

Organisation

Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE) – ein Programm der Kühne-Stiftung

CK-CARE AG

Verwaltungsrat

Dr. rer. nat. Jörg Dräger, Bielefeld, Deutschland (Präsident)
Prof. Dr. Marc Gottschald, Schindellegi, Schweiz
Prof. Dr. Dr. h.c. Ernst Rietschel, Berlin, Deutschland

Externe Experten

Dr. Hillel Koren (Vorsitzender), Durham NC, USA
Dr. John Bienenstock, Hamilton, Canada
Prof. Mette Deleuran, Aarhus, Dänemark
Prof. Stephen T. Holgate, Southampton, UK
Prof. Marianne Van Hage, Stockholm, Schweden

Direktorium

Prof. Dr. med. Cezmi Akdis
Direktor Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthma-
forschung (SIAF), Davos
akdisac@siaf.uzh.ch

Prof. Dr. med. Thomas Bieber
Direktor Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Universitätsklinikum Bonn
Thomas.Bieber@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. med. Roger Lauener
Chefarzt Ostschweizer Kinderspital St. Gallen
roger.lauener@kispisg.ch

Dr. sc. nat. ETH Georg Schäppi
Geschäftsführer aha! Allergiezentrum Schweiz, Bern
georg.schaepi@aha.ch

Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier
Leiter Allergiestation, Dermatologische Klinik,
UniversitätsSpital Zürich
peter.schmid@usz.ch

Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann
Direktorin Institut für Umweltmedizin, Universitäres Zentrum am
Klinikum Augsburg (UNIKA-T), Technische Universität München
claudia.traidl-hoffmann@tum.de

Geschäftsstelle

Hermann-Burchard-Strasse 1
CH-7265 Davos Wolfgang
Tel. +41 81 410 13 00
info@ck-care.ch
www.ck-care.ch



KÜHNE-STIFTUNG

Die gemeinnützige Kühne-Stiftung, gegründet im Jahre 1976, ist eine operative Stiftung, welche ihre Förderprojekte fast ausschliesslich selbst initiiert. Der Zweck der Stiftung ist wie folgt umschrieben:

1. die Förderung der Aus- und Weiterbildung sowie der Wissenschaft und Forschung auf den Gebieten der Verkehrswissenschaft und Logistik
2. und darüber hinaus die Unterstützung von anderen, insbesondere der medizinischen Wissenschaften, von humanitären, karitativen und kirchlichen Anliegen sowie von kulturellen Vorhaben.