

Pädiatrische *Allergologie*

I N K L I N I K U N D P R A X I S



Topic

**Aktuelle Aspekte
der primären
Allergieprävention**

Fragen an den Allergologen

**Ist die Hausstaub-
milbensanierung
wertlos?**

Berufspolitik

**Allergologische
Labordiagnostik
eingeschränkt!**

Elternratgeber

Arzneimittelallergie

3/2008



**Immer wieder
aktuell**



Liebe Kollegin, lieber Kollege,

der dritte Gemeinsame Deutsche Allergiekongress in Erfurt hat gerade seine Türen geschlossen und schon kommt die dritte Ausgabe der Pädiatrischen Allergologie in diesem Jahr zu Ihnen...

Die wichtigsten Themen des Kongresses aus pädiatrischer Sicht waren die neuesten Wege zur Prävention allergischer Erkrankungen, die Enttäuschung über die geringen Erfolge der Probiotika, aktuellste Studiendaten zur Sublingualen Immuntherapie und die Diskussion zu den daraus entstehenden Konsequenzen für die tägliche pädiatrische Praxis, die Initiativen zur Dokumentation und Kontrolle der Anaphylaxien, das fine-tuning der Neurodermitistherapie auf hohem Niveau, Neuestes zur Asthmakontrolle und immer wieder die systemischen Auswirkungen des allergischen Symptomkomplexes mit viel nützlicher Information zu den angrenzenden Fragestellungen.

In diesem Heft konzentrieren wir uns auf das Neue unserer Präventionsempfehlungen, betrachten den aktuellen Stand derselben, fragen uns, ob wir Probiotika – überall präsent in den frühen Babynahrungen – für die Allergieprophylaxe zurzeit wirklich empfehlen können, bieten ein wenig Grundlegendes zur Hygienehypothese und zu den Dendritischen Zellen, die wohl maßgeblich an dem epidemiologisch zu beobachtenden Allergieschutz

im ersten Lebensjahr beteiligt sind, bieten Ihnen einen praktisch relevanten Auszug der Leitlinie Neurodermitis, berichten über das Wehe der von oben diktierten Laborreform für die Pädiatrische Allergologie, beantworten Ihre Fragen zu Aktuellem und halten Sie in allen Belangen der Pädiatrischen Allergologie – seien es Berichte aus der Wissenschaft, Fortbildungstermine oder höchst Praxisrelevantes – auf dem Laufenden.

Die Pädiatrische Allergologie geht harten Zeiten entgegen, sei es durch den neuen EBM und die zunehmenden finanziellen Schwierigkeiten, exzellente allergologische Versorgung in der Praxis sicherzustellen, sei es bei der teilweise unübersichtlichen Situation bei den pharmakologischen und immunologischen Therapien der allergischen Erkrankungen. Die GPA möchte mit ihrer Zeitung Ihnen stets eine Stütze sein und sehr deutlich machen, dass wir Pädiater uns keinesfalls in die Knie der Inkompetenz, fachlichen Oberflächlichkeit oder ökonomischen Abhängigkeit des therapeutischen Handelns zwingen lassen.

Bitte nehmen Sie zur Kenntnis, dass die GPA im nächsten Jahr federführend den 4. Deutschen Allergiekongress in Berlin unter Leitung von Prof. Ulrich Wahn mit dem Titel: „**Berlin 2009: Allergie in der Mitte Europas**“ austragen wird.

Mit den besten kollegialen Grüßen

Ihr

Prof. Dr. Albrecht Bufe

Die Brücke zwischen Klinik und Praxis

Viermal jährlich aktuelle Informationen: Neue Therapien, Qualitätssicherung, Fortbildung, Elterninformationen, Fachliteratur, Seminar-/Kongresstermine

Abonnementbestellung

Bitte hier ausschneiden und im Fensterumschlag senden

Ich bestelle die Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ ab sofort zum Abo-Vorzugspreis von 36,00 € (für Studenten bei Vorlage einer Bescheinigung 27,00 €) für vier Ausgaben. Das Abonnement verlängert sich um ein weiteres Jahr, wenn ich nicht acht Wochen vor Ablauf schriftlich kündige.

Vorname/Name _____ E-Mail _____

Straße/Hausnummer _____ PLZ/Ort _____ Tel./Fax _____

Ich wünsche folgende Zahlungsweise: Bankeinzug gegen Rechnung

Bankleitzahl: _____ Geldinstitut: _____

Kontonummer: _____

Datum, 1. Unterschrift des Abonnenten

Diese Bestellung kann ich binnen einer Woche nach Bestelldatum (rechtzeitige Absendung genügt) durch schriftliche Mitteilung an die nebenstehende Adresse widerrufen.

Datum, 2. Unterschrift des Abonnenten

**An die
Geschäftsstelle der GPA
Herrn Dr. Frank Friedrichs
Rathausstraße 10
52072 Aachen**

3 Editorial

Topic Allergieprävention

6 Aktuelle Aspekte der primären Allergieprävention

Stillen, Diäten während Schwangerschaft und Stillzeit, hypoallergene Säuglingsnahrungen sowie Pro- und Prebiotika

13 Die Hygiene-Hypothese und ihre praktischen Auswirkungen

Kann die Vakzination mit mikrobiellen Produkten Allergien vorbeugen?

17 Dendritische Zellen: Natürliche Immunmodulatoren und ihre Bedeutung für die Allergieprotektion

Leitlinie

20 Auszüge aus der neuen Leitlinie Neurodermitis

Der pneumologische Fall

28 Kongenitale Bronchialatresie als Ursache eines Spontanpneumothorax beim Jugendlichen

29 Aktuelle Fragen an den Allergologen

Ist die Hausstaubmilbensanierung wertlos?

33 Der „Therapiehinweis“ zu Montelukast

Die umstrittene Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses und ihre Konsequenzen für die ambulante Asthmatherapie



Berufspolitik

36 Allergologische Labordiagnostik eingeschränkt!

Laborreform 2008 – Mit Auszügen aus dem Schreiben der drei allergologischen Fachgesellschaften an die KBV

Tagungen

40 Einladung zur 15. Jahrestagung der WAPPA

7./8. November 2008 in Wesel

Umweltmedizin

42 Innenraumbelastungen: Von geringer Bedeutung, aber großem Interesse?

Ergebnisse der umweltmedizinischen Befragung der Mitglieder der GPA

45 Magazin

Elternratgeber

47 Arzneimittelallergie

50 Termine

Das Titelbild dieser Ausgabe malte Sina-Marie Kastenhuber (7 Jahre) aus Pflugdorf.

IMPRESSUM

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 11. Jg./Nr. 3

Herausgeber: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V., Rathausstr. 10, 52072 Aachen, Tel. 0241-9800-486, Fax 0241-9800-259.

Verlag: WURMS & PARTNER Public Relations GmbH, Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing. **Verlagsleitung:** Holger Wurms.

Schriftleitung: Prof. Dr. C. P. Bauer, Rehabilitationszentrum Gaißach, Dorf 1, 83674 Gaißach, Fax 08041-798-222, E-Mail: carl-peter.bauer@drv-bayernsued.de; Prof. Dr. A. Bufe, Universitätsklinik Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Fax 0234-3024-682, E-Mail: Albrecht.Bufe@ruhr-uni-bochum.de; Dr. F. Friedrichs, Rathausstr. 10, 52072 Aachen, Fax 0241-174349, E-Mail: Frank.Friedrichs@t-online.de; Dr. E. Rietschel, Kinderklinik der Universität Köln, Kerpener Str. 62, 50924 Köln, Fax 0221-478-3330, E-Mail: ernst.rietschel@uk-koeln.de

Ressortschriftleiter: Dr. P. J. Fischer, 73525 Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Prof. Dr. J. Forster, St.-Josefskrankenhaus, 79104 Freiburg (Leitlinien); Prof. Dr. P. Höger, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, 22149 Hamburg (Pädiatrische Dermatologie); Prof. Dr. M. Kopp, Universitätskinderklinik Freiburg, 79104 Freiburg (Fragen an den Allergologen); Dr. Th. Lob-Corzilius, Kinderhospital Osnabrück, 49082 Osnabrück (Umweltmedizin); Prof. Dr. J. Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, 26133 Oldenburg (Pädiatrische Pneumologie); Prof. Dr. V. Wahn, Charité Campus Virchow, Klinik m. S. Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, 13353 Berlin (Pädiatrische Immunologie)

Wissenschaftlicher Beirat: Dr. A. von Berg, Prof. Dr. J. Forster, PD Dr. G. Frey, Dr. A. Grübl, Prof. Dr. J. Kühn, Dr. W. Lässig, Dr. W. Rebien, Dr. S. Scheewe, Dr. K. Schmidt, PD Dr. S. Schmidt, Prof. Dr. A. Schuster, PD Dr. V. Stephan.

Redaktion: Ingeborg Wurms M.A., Dr. Albert Thurner, Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing, Tel. 08158-9967-0, Fax 08158-9967-29, E-Mail: info@wurms-pr.de

Bildnachweis: privat (3, 30, 31, 45), M. Kopp (7, 11), Milupa (8), cc (9, 47), JF Bach/New England Journal of Medicine (14 o), M. Peters (14 u, 18 u), Garland Science (17, 18 o), J. Seidenberg (28, 29), Phadia (37), Th. Lob-Corzilius (42, 43), Airsonett (46 u), AGATE (49 o), Allergopharma (49 u)

Anzeigenleitung: Holger Wurms, Tel. 08158-9967-0, Fax 08158-9967-29. Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 11 vom 1.1.2008.

Erscheinungsweise: Die Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis erscheint vierteljährlich jeweils am Ende des Quartals.

Bezugspreise: Einzelheft: 12,50 €, Jahresabonnement: 36,00 €, Jahresabonnement für Studenten (bei Vorlage einer Bescheinigung) 27,00 € (jeweils zuzügl. Versandkosten). Für Mitglieder der vier regionalen pädiatrisch-allergologischen Arbeitsgemeinschaften ist das Abonnement im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Druck: Erdl Druck Medienhaus GmbH, 83308 Trostberg.

ISSN: 1435-4233

Aktuelle Aspekte der primären Allergieprävention

Matthias V. Kopp, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg i. Br.

Zusammenfassung

Leitlinien mit Empfehlungen zur primären Prävention von allergischen Erkrankungen wurden in Deutschland zuletzt im Jahr 2004 von den entsprechenden Fachgesellschaften publiziert. Mittlerweile sind eine Reihe neuer Ergebnisse aus klinischen Studien veröffentlicht worden, die eine Aktualisierung dieser Empfehlungen erfordern. Momentan sollten Familien mit einem erhöhten Allergierisiko folgendermaßen beraten werden:

- 1) Die Mutter sollte über vier bis sechs Monate ausschließlich stillen.
- 2) Eine Restriktionsdiät der Mutter während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.
- 3) Falls nicht gestillt werden kann, wird die Gabe eines partiellen Molkenhydrolysates oder eines extensiven Caseinhydrolysates empfohlen.
- 4) Die schrittweise Einführung von Beikost wird frühestens nach dem vollendeten vierten Lebensmonat empfohlen.
- 5) Der Einsatz von Probiotika wird auf der Basis der aktuellen Datenlage nicht empfohlen.
- 6) Die Exposition gegenüber Tabakrauch während der Schwangerschaft und der Stillzeit ist zu vermeiden, da hierdurch das Allergierisiko und insbesondere das Asthmarisiko erhöht wird.

Einleitung

Für allergische Erkrankungen wie Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und Atopisches Ekzem stehen nur in begrenztem Umfang kausale Therapieansätze zur Verfügung. Da in den vergangenen Jahrzehnten die Prävalenz dieser Erkrankungen deutlich zugenommen hat, kommt der Prävention eine besondere Bedeutung zu.

Im Jahr 2004 hat die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und dem Aktionsbündnis Allergieprävention eine S3-AWMF-Leitlinie publiziert, eine Aktualisierung dieser Leitlinie ist aktuell in Planung [1].

Im vergangenen Jahr hat sich die Arbeitsgruppe „Allergieprävention“ in der GPA konstituiert. Ziel dieser Arbeitsgruppe, die sich ein- bis zweimal jährlich

trifft, ist es, aktuelle Stellungnahmen und Informationsmaterial zu den Themen aus dem Bereich Allergieprävention zu erarbeiten bzw. entsprechende Leitlinien mitzugestalten (siehe Kasten auf Seite 7).

Hier sollen die derzeit gültigen Empfehlungen zur primären Prävention von allergischen Erkrankungen dargestellt und dort, wo sich neue Aspekte ergeben, auch kommentiert werden. Eine Übersicht über die im Text nicht diskutierten Maßnahmen gibt Tab. 1. In Abb. 1 sind die Dimensionen der Allergieprävention zusammengefasst.

Vorab ist es hilfreich, sich über folgende Punkte Klarheit zu verschaffen:

- 1) Zunächst ist zu klären, für wen die Präventionsmaßnahmen gedacht sind. Oft liegen Daten vor, die lediglich ein Risikokollektiv von Kindern aus Familien mit erhöhter Allergiebelastung untersucht haben.
- 2) Der zweite Punkt betrifft die Frage,

welches Ziel die Intervention verfolgt. Unterschiedliche Maßnahmen können unterschiedlich effektiv sein, um die Manifestation einer allergischen Sensibilisierung, einer Atopischen Dermatitis, einer Nahrungsmittelallergie, eines Asthmas oder einer Rhinitis zu verhindern.

- 3) Schließlich sind Maßnahmen zur primären Prävention von sekundär- oder tertiär-präventiven Maßnahmen zu unterscheiden.

Stillen

Hierzu heißt es in der Leitlinie: „Die vorliegenden Daten unterstützen überwiegend die Empfehlung zum ausschließlichen Stillen über mindestens vier Monate zur Prävention atopischer Erkrankungen. Aufgrund der Untersuchungen kann die Stillempfehlung von mindestens sechs Monaten nicht belegt werden, da die meisten bewerteten Stu-

Arbeitsgruppe Prävention in der GPA

Die AG Allergieprävention der GPA befasst sich mit Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention im Fachbereich Pädiatrische Allergologie. Dabei hat sich die AG zum Ziel gesetzt, aktuelle Stellungnahmen und Informationsmaterial zu den folgenden Themen zu erarbeiten bzw. entsprechenden Leitlinien mitzugestalten:

Säuglingsernährung (Beikosteinführung, Stillen); Prebiotika und Probiotika; Stellenwert der (frühen) Allergiediagnostik; Wohnraumsanierung (Tierhaltung, Milben-Encasing, Passivrauchen).

Da im Rahmen der Arbeitsschutzuntersuchung die Lehrberufe noch in die jugendmedizinische Betreuung fallen, wird ein weiterer Themenschwerpunkt der Bereich Prävention beruflich bedingter atopischer Erkrankungen sein.

Interessierte sind herzlich eingeladen, sich aktiv der AG Prävention anzuschließen. Kontaktadresse: matthias.kopp@uniklinik-freiburg.de

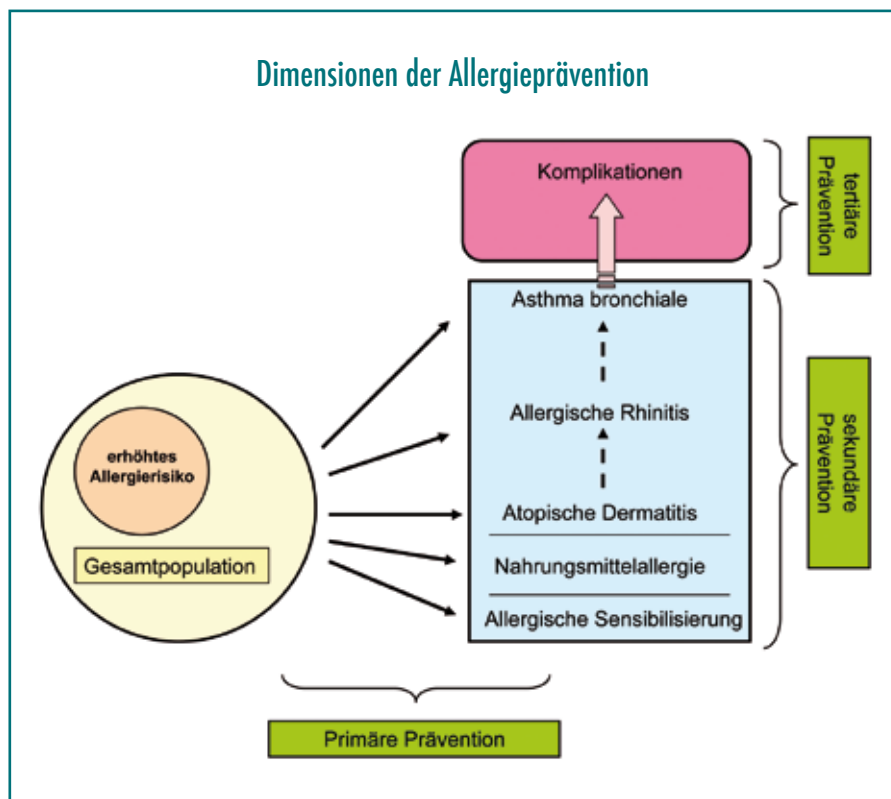


Abb. 1

Weitere laut AWMF-Leitlinien [1] empfohlene allergiepräventive Maßnahmen

Haustierhaltung	Für Personen ohne erhöhtes Allergierisiko besteht nach der gegenwärtigen Datenlage kein Grund für eine Empfehlung zur Einschränkung der Haustierhaltung aus Präventionsgründen. Bislang liegt keine ausreichende „Evidenz“ vor, die eine völlige Abkehr von den bisherigen Präventionsempfehlungen für Risikopopulationen begründen könnte. Folgende differenzierte Aussagen können durch die Daten aber begründet werden: <ul style="list-style-type: none"> - Die Anschaffung von Felltieren als Präventionsmaßnahme ist nicht zu empfehlen. - Frühe Hundehaltung ist nach den vorliegenden Daten nicht mit einem höheren Allergierisiko verbunden. - Bei der Katzenhaltung überwiegen die Studien, die in der Haltung einen Risikofaktor sehen. Deshalb sollte in Risikopopulationen die Katzenhaltung vermieden werden.
Hausstaubmilben	Für Risikopopulationen kann die Reduktion der Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen das Allergierisiko senken. Eine effektive Maßnahme ist hier im Sinne der Sekundärprävention das Encasing der Matratze.
Schimmel und Feuchtigkeit	Ein Innenraumklima, das Schimmelpilzwachstum begünstigt (hohe Luftfeuchtigkeit, mangelnde Ventilation) sollte zur Allergieprävention vermieden werden. Sinnvolle Maßnahmen zur Vermeidung und Sanierung sind im „Leitfaden zur Vorbeugung, Untersuchung, Bewertung und Sanierung von Schimmelpilzwachstum in Innenräumen“ des Umweltbundesamtes enthalten.
Passivrauchexposition	Aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch erhöht das Allergierisiko (insbesondere das Asthmarisiko) und ist zu vermeiden. Dies gilt auch während der Schwangerschaft.

Tab. 1

dien kürzere Stillzeiten (Stillen von drei bzw. vier Monaten) untersuchten.“

Die derzeitige Datenlage ist nicht ganz einfach zu interpretieren. Überwiegend sind hierbei Ergebnisse aus Kohortenstudien eingeflossen. Auch aus den vergangenen Jahren ist die Datenlage heterogen. So kommt eine Kohortenstudie aus Japan, bei der 24.077 Kinder im Alter von sechs bis 15 Jahren rekrutiert wurden, zu dem Ergebnis, dass ein ausschließliches oder teilweises Stillen über mehr als 13 Monate oder ein ausschließliches Stillen über vier bis elf Monate mit einer signifikant höheren Prävalenz für das Atopische Ekzem verbunden waren [2]. Dieser Effekt ist insbesondere bei Kindern aus Familien ohne Allergiebelastung beobachtet worden.

Zu völlig anderen Ergebnissen und Schlussfolgerungen kommt eine Arbeit, die 861 Kinder aus armen Vorstadtvierteln in Kapstadt (Südafrika) untersucht hat. In dieser selektierten Population hatte das Stillen von Kindern ohne familiäre Atopiebelastung einen signifikant positiven Schutzeffekt auf allergische Erkrankungen, insbesondere auf die allergische Rhinokonjunktivitis [3].

Kramer und Mitarbeiter untersuchten 17.046 Mütter und deren Kinder in Weißrussland, die in ein Interventionsprogramm (PROBIT) randomisiert wurden bzw. ohne dieses Programm nachbeobachtet wurden [4]. Ziel war es dabei, das ausschließliche Stillen und die Dauer des Stillens zu propagieren. Nach drei Monaten wurde in der PROBIT-Gruppe von signifikant mehr Müttern (72,7%) berichtet, dass sie ausschließlich stillen (Kontrollgruppe 60%), nach sechs Monaten waren es 49,8% (Kontrolle 36,1%). Nach sechseinhalb Jahren konnten immerhin 81,5 Prozent der Kohorte nachuntersucht werden. Zwischen beiden Gruppen



Abb. 2: Zur Prävention atopischer Erkrankungen sollte mindestens vier bis sechs Monate ausschließlich gestillt werden.

gab es keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Symptome allergischer Erkrankungen. Kinder aus der Interventionsgruppe hatten häufiger Sensibilisierungen gegen Hausstaubmilben, Katzenhaare, Birkenpollen und Alternaria als die Kontrollgruppe. Allerdings wurde für die Haut-Prick-Testung eine hohe, durch den Untersucher bedingte Variabilität der Ergebnisse beobachtet. Selbst nachdem sechs Zentren aus diesen Gründen aus der Analyse ausgeschlossen wurden, bleiben an dieser Stelle Zweifel an der Validität der berichteten Befunde bestehen. Auch der fehlende protektive Effekt von Stillen auf das Atopische Ekzem muss mit Vorsicht interpretiert werden. So berichteten nur 1,0% (PROBIT) bzw. 1,1% (Kontrollgruppe) der Eltern über ekzematöse Hautveränderungen. Die Häufigkeit des Atopischen Ekzems liegt damit weit unter den publizierten Daten über die Ekzempvalenz in anderen europäischen Ländern.

Anfang dieses Jahres ist eine interessante tierexperimentelle Arbeit publiziert worden [5]. Darin konnte gezeigt werden, dass die Exposition von stillenden Mäusen gegenüber Inhalations-

allergenen bei den gestillten Nachkommen eine Toleranz induziert. Diese Toleranzinduktion war nicht durch den Transfer von Immunglobulinen bedingt, sondern ist offenbar das Ergebnis einer niedrigschwelligen Allergenexposition mit konsekutiven Allergentransfers über die Muttermilch in Gegenwart von TGF- β . Inwieweit auch bei sensibilisierten Tieren eine solche Toleranz über die Muttermilch induziert werden kann, wurde nicht untersucht. Diese Arbeit liefert jedoch einen wichtigen Beitrag für das Verständnis möglicher maternaler Einflussfaktoren auf die Toleranzinduktion bzw. die Allergieentstehung bei deren Kindern.

Fazit: Die aktuelle Datenlage über das Stillen zur Prävention atopischer Erkrankungen ist teilweise widersprüchlich. Dennoch sollte derzeit an der Empfehlung zum ausschließlichen Stillen über mindestens vier bis sechs Monate zur Prävention atopischer Erkrankungen festgehalten werden.

Diäten während der Schwangerschaft und Stillzeit

Bislang gibt es keinerlei Belege, die diätetische Restriktionen während der Schwangerschaft rechtfertigen. Das gleiche gilt für die Einhaltung einer mütterlichen Diät in der Stillzeit, zumindest in Familien ohne erhöhtes Allergierisiko. Bei Kindern mit einer erhöhten familiären Belastung ist derzeit unklar, inwieweit der Konsum potenter Nahrungsmittelallergene (z. B. Kuhmilch und -produkte, Eier, Fisch) durch die Mutter während der Stillzeit einen tolerogenen Effekt hat oder ob umgekehrt die Meidung einen präventiven Effekt auf die

Entwicklung der Atopischen Dermatitis hat. Der mögliche Nutzen der Restriktion ausgewählter Lebensmittel während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte gegenüber der Gefahr eines Mangels an bestimmten Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen sehr sorgfältig abgewogen werden.

Fazit: Derzeit wird nicht empfohlen, als allergiepräventive Maßnahme während der Schwangerschaft und Stillzeit bestimmte Nahrungsmittel zu meiden.

Hypoallergene Säuglingsnahrung

In der Leitlinie von 2002 wird bei Kindern aus Familien mit erhöhtem Allergierisiko die hypoallergene Säuglingsnahrung befürwortet: „Eine Empfehlung zur Gabe von hypoallergener Säuglingsnahrung bei Risikokindern ist vertretbar, sofern Stillen nicht möglich ist. In einzelnen Studien hat sich extensiv-hydrolysierte Säuglingsnahrung auf Kaseinbasis gegenüber partiell-hydrolysierte Nahrung als protektiv überlegen gezeigt.“

Einen wichtigen Beitrag für die Bewertung unterschiedlicher Säuglingsnahrungen hat zweifelsohne die GINI-Studie (German Infant Nutritional Intervention) unter der Leitung von Andrea von Berg geleistet. In diese prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie wurden Neugeborene mit atopischen Erkrankungen in der Familie aufgenommen. Alle Neugeborenen wurden nach der Geburt in eine der vier folgenden Gruppen randomisiert: 1) herkömmliche Säuglingsmilchnahrung, 2) partielles Molkenhydrolysat, 3) extensives Molkenhydrolysat und 4) extensives Caseinhydrolysat. Diese Nahrung sollte dann gefüttert werden, wenn die Muttermilch nicht ausrei-

chend war. Insgesamt 945 mit einer Formulamilch ernährte Kinder konnten in die erste Auswertung einbezogen werden, 865 Kinder waren ausschließlich gestillt worden. Bei 119 (13%) von 945 Kindern ergab sich eine allergische Manifestation im Alter von zwölf Monaten [6]. Am häufigsten trat eine Atopische Dermatitis (11%) auf. Sowohl das partielle Molkenhydrolysat (PR 0,56; CI 0,32–0,99) als auch das extensive Caseinhydrolysat (OR 0,42; CI 0,22–0,79) konnten das Risiko für allergische Hauterkrankungen in den ersten zwölf Monaten signifikant senken im Vergleich mit Kindern, die herkömmliche Säuglingsmilchnahrung (Kuhmilch) erhielten. Das Vorkommen einer allergischen Manifestation insgesamt war bei Kindern, die extensives Caseinhydrolysat bekamen, signifikant niedriger [6].

Mittlerweile sind die Kinder auch nach sechs Jahren nachuntersucht worden. Dabei zeigte sich, dass das Risiko für das Atopische Ekzem signifikant reduziert war, wenn die Kinder ein partielles Molkenhydrolysat (OR 0,79; CI 0,64–0,97) oder ein extensives Caseinhydrolysat (OR 0,71; CI 0,58–0,88) an Stelle einer Kuhmilchformula erhalten hatten. Damit bestätigen diese Langzeitdaten eindrucksvoll den allergiepräventiven Effekt einer Hydrolysatnahrung bei Kindern mit einem erhöhten familiären Allergierisiko [7].



Abb. 2: Wenn Stillen nicht möglich ist, sollten allergiegefährdete Kinder hypoallergene Säuglingsnahrungen erhalten.

Fazit: Bei Kindern aus Familien mit einem erhöhten Allergierisiko bleibt die Empfehlung bestehen, dass eine Gabe von hypoallergener Säuglingsnahrung befürwortet wird, sofern Stillen nicht möglich ist. Für partielles Molkenhydrolysat und extensives Caseinhydrolysat liegen Langzeitdaten vor, die einen primärpräventiven Effekt auf die Verhinderung der Atopischen Dermatitis zeigen.

Probiotika und Prebiotika

Unter dem Punkt „Unspezifische Immunmodulation“ wird in der Leitlinie von 2002 festgehalten: „Zusätzlich gibt es erste Hinweise darauf, dass die Gabe von Lactobacillus GG präventive Effekte zeigt. Weitere Präventionsstudien müssen zeigen, ob sich hieraus eine einfache und wirkungsvolle Präventionsempfehlung ableiten lässt.“

Mittlerweile sind in zahlreichen klinischen Studien die Effekte von Probiotika im Hinblick auf Prävention und Therapie von atopischen Erkrankungen untersucht worden. Dabei sind jedoch sehr unterschiedliche Probiotikastämme, unterschiedliche Untersuchungspopulationen mit unterschiedlichen

primären Endpunkten und verschiedene Applikations-schemata verwendet worden, die einen direkten Vergleich der Ergebnisse z. T. erschweren.

Bei der in der Leitlinie zitierten Arbeit von E. Isolauri aus Finnland konnte ein bemerkenswerter allergiepräventiver Effekt von Lactobacillen mit einer Halbierung der Inzidenz der Atopischen Dermatitis gezeigt werden [8–10]. Allerdings ließ sich dieses Ergebnis in allen nachfolgenden klinischen Untersuchungen nicht reproduzieren (Abb. 3).

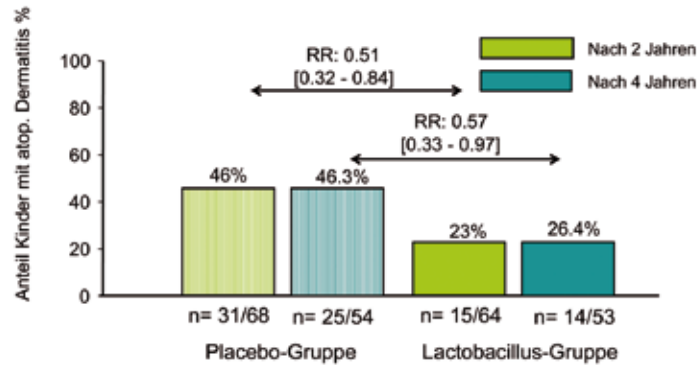
In einer Studie aus unserer Arbeitsgruppe, die ein nahezu identisches Studienprotokoll verwendet hat, fanden wir bei 28 Prozent der Kinder aus der LGG-Gruppe ein Atopisches Ekzem im Alter von zwei Jahren, in der Placebogruppe waren es 27,3 Prozent [11]. Auch der Ekzemschweregrad, die IgE-Konzentration, das Ausmaß der spezifischen allergischen Sensibilisierung und immunologische Parameter im Nabelschnurblut waren in beiden Gruppen vergleichbar [11, 12].

In einer australischen Population wurde das Probiotikum *Lactobacillus acidophilus* bei Familien mit mütterlicher Allergiebelastung eingesetzt. Hier erhielten ausschließlich die Neugeborenen nach Geburt für sechs Monate die Supplementation. Nach zwölf Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede: 43,2 Prozent in der Probiotikagruppe und 39,1 Prozent in der Placebogruppe hatten eine Atopische Dermatitis [13].

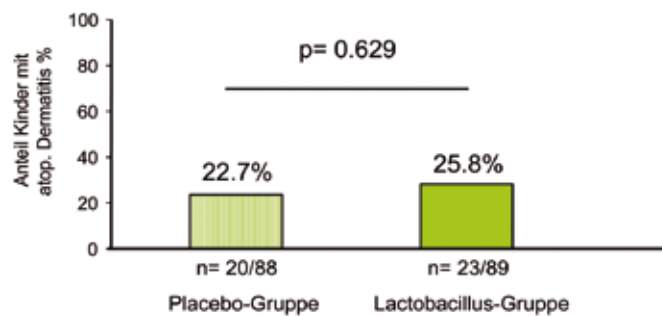
Nur in einer weiteren Arbeit aus Finnland fanden sich positive Effekte im Hinblick auf die Prävention der Atopischen Dermatitis. Allerdings wurden hier neben vier verschiedenen Probiotika (*L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve*, *Propionibacterium freudenreichii*) gleichzeitig Prebiotika gegeben. Für den primären Endpunkt, die kumulative Inzidenz von allergischen Erkrankungen im Alter von zwei Jahren, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet. In der Verumgruppe hatten jedoch signifikant weniger Kinder ein Atopisches Ekzem im Vergleich zu der Placebogruppe [14]. Da hier eine Kombination von Pre- und Probiotika eingesetzt wurde, sind die Ergebnisse dieser Studie nur bedingt mit den anderen zitierten Arbeiten vergleichbar. An dieser Stelle wird deutlich, dass generelle Aussagen über die Wirksamkeit von Probiotika problematisch sind und vielmehr eine differenzierte Betrachtung und eine Spezies-spezifische Bewertung von Pro- und Prebiotika notwendig ist.

Aus einigen der zitierten Arbeiten ergeben sich Hinweise auf unerwünschte

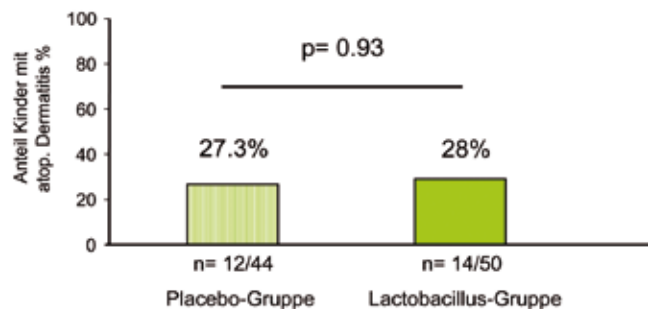
Anteil der Kinder mit Atopischer Dermatitis aus drei prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studien, bei denen *Lactobacillus* GG (2a und 2 c) bzw. *Lactobacillus acidophilus* (2b) eingesetzt wurden



Kalliomäki M, Lancet 2001
Kalliomäki M, Lancet 2003



Taylor A, JACI 2007



Kopp MV, Pediatrics 2008

Abb. 3

Effekte: Bei den vierjährigen Kindern aus der finnischen Studie wurde ein Trend mit mehr Betroffenen einer allergischen Rhinitis in der Probiotikagruppe beobachtet [9]. In der deutschen Kohorte hatten Kinder aus der Probiotikagruppe signifikant häufiger rezidivierende obstruktive Bronchitiden [12]. In der australischen Population fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Lactobacillen im Stuhl im Alter von sechs Monaten und nachfolgender Sensibilisierung gegen Kuhmilchprotein [13]. In der Studie von Abrahamsson hatten mehr Kinder in der Probiotikagruppe im Alter von ein und zwei Monaten einen gastro-ösophagealen Reflux (26 versus 14%, $p=0,4\%$ und 33 vs. 19%, $p=0,04$) [15]. Ob diese Befunde in einem kausalen Zusammenhang mit der Probiotika-Supplementation stehen, ist derzeit unklar.

Fazit: Zum jetzigen Zeitpunkt kann die Gabe von Probiotika zur primären Prävention allergischer Erkrankungen nicht empfohlen werden. Offen bleibt, ob eine Kombination verschiedener Probiotika oder eine Mischung aus Pre- und Probiotika günstigere primärpräventive Effekte haben.

Zusammenfassung und Ausblick

Allergische Erkrankungen gehören zu den großen gesundheitsökonomischen und medizinischen Herausforderungen unserer Gesellschaft. Die Voraussetzungen für eine Entwicklung allergischer Erkrankungen werden oft schon im Säuglings- und Kleinkindesalter gelegt. Möglicherweise bestimmen auch pränatale Einflussfaktoren das Sensibilisierungsrisiko. Nach wie vor besteht ein erheblicher Forschungsbedarf, um die Faktoren, die die Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung und den Krankheitsverlauf bestimmen, besser identifizieren zu können. In der Entstehung allergischer Erkrankungen werden neben Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren zunehmend auch „epigenetische“ Effekte postuliert. Unter Epigenetik versteht man die Vererbung von Eigenschaften an die Nachkommen, die nicht auf einer Abweichung in der DNA-Sequenz beruht. Den wichtigsten Mechanismus, durch den epigenetische Merkmale vererbt werden, stellt die Methylierung chromosomaler Regionen dar. Insbesondere pränatale Faktoren scheinen die Epigenetik zu prägen und damit möglicherweise die Weichen für die spätere Entwicklung einer allergischen

Erkrankung wie Asthma bronchiale zu stellen. Hier werden auf Grund folgender Beobachtungen epigenetische Effekte postuliert: Kinder haben dann häufiger Asthma, wenn die Mutter selbst (und nicht der Vater) von einem Asthma betroffen ist oder wenn die Mutter während der Schwangerschaft raucht; dagegen haben sie seltener Asthma, wenn die Mutter in der Schwangerschaft auf einem Bauernhof arbeitet und Kontakt zu Stalltieren hat. Die Ursachen für diese bislang rein epidemiologischen Beobachtungen sind noch nicht aufgeklärt, ihre Kenntnis könnte jedoch in der Prävention und spezifischen Therapie allergischer Erkrankungen bedeutsam sein. Zur Rolle der Epigenetik bei der Asthmaentstehung liegen bislang noch keine Erkenntnisse vor. Derzeit wird ein Forschungsprojekt am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin in Freiburg von der Landesstiftung Baden-Württemberg gefördert.

*Prof. Dr. med. Matthias Kopp
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg i. Br.
E-Mail: matthias.kopp@uniklinik-freiburg.de*

Literatur

- [1] AWMF-Leitlinie Allergieprävention. Allergo Journal 2004; 13: 252–260
- [2] Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y: Cross-sectional study of allergic disorders associated with breastfeeding in Japan: the Ryukyus Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 433–40
- [3] Obihara CC, Marais BJ, Gie RP, Potter P, Bateman ED, Lombard CJ, Beyers N, Kimpfen JL: The association of prolonged breastfeeding and allergic disease in poor urban children. *Eur Respir J* 2005; 25: 970–7
- [4] Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Mazer B; Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group: Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 815
- [5] Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, Gleichenhans N, Julia V: Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med* 2008; 14: 170–5
- [6] von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; German Infant Nutritional Intervention Study Group: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 533–40
- [7] von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; GINI-plus study group: Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442–7
- [8] Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076–9
- [9] Kalliomaki M, Salminen S, Pousa T, Arvilommi H, Isolauri E: Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869–71
- [10] Kalliomaki M, Salminen S, Pousa T, Isolauri E: Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019–21
- [11] Kopp MV, Hennemuth I, Dietschek A, Goldstein M, Ihorst G, Heinzmann A, Urbanek R: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: No clinical or immunological effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics* 2008; 121: e850–6
- [12] Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R: Lactobacillus GG has in-vitro effects on enhanced IL-10 and IFN- γ release of mononuclear cells but no in-vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 602–10

[13] Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL: Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184–91

[14] Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M: Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192–8

[15] Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G: Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174–80

Die Hygiene-Hypothese und ihre praktischen Auswirkungen

Albrecht Bufe, Bergmannsheil Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum

Zusammenfassung

Die Hygiene-Hypothese, derzufolge die Abnahme von Infektionen zur Erhöhung des Risikos von Allergien beiträgt, ist jetzt 19 Jahre alt und weiterhin – trotz zahlreicher Kritiken – sehr attraktiv, um die Zunahme von Allergien in den letzten 40 Jahren zu erklären. Sie hat eine Erweiterung erfahren, die nicht nur Infektionen, sondern auch die Exposition gegenüber Mikroben und mikrobiellen Substanzen in den Schutz vor Allergien einbezieht. Es werden zunehmend mehr Substanzen identifiziert, die aus der vor Allergien schützenden Umwelt stammen. Einige haben bereits den Weg in die klinische Forschung angetreten.

Die Hygiene-Hypothese

Unbestritten hat in den letzten 40 Jahren die Häufigkeit von allergischen Erkrankungen, insbesondere von Asthma bronchiale zugenommen. Jüngste Untersuchungen weisen darauf hin, dass in einigen europäischen Ländern

ein Plateau dieser Zunahme eingetreten ist [1]. Trotzdem bleibt weiterhin offen, warum eine solche Zunahme zu beobachten ist und ob die Identifizierung der Gründe für diese Zunahme helfen kann, präventive Strategien zum Schutz vor Asthma zu entwickeln.

Die Hygiene-Hypothese wurde erstmals 1989 von dem englischen Epidemiologen und Pneumologen David Strachan formuliert, um die erwähnte Zunahme allergischer Erkrankungen zu erklären [2]. Er schrieb: „Diese Beobachtungen [die Abnahme der Allergien in Familien mit hoher Geschwisterzahl] könnten erklärt werden, wenn allergische Erkrankungen durch Infektionen in der frühen Kindheit verhindert werden, übertragen durch unhygienischen Kontakt unter Geschwistern oder gar vorgeburtlich (...) Die Abnahme der Geschwisterzahlen, verbesserte Haushaltsbedingungen und höhere Standards bei der körperlichen Hygiene haben die Möglichkeiten für Übertragung von Infektionen in jungen Familien erschwert. Daraus könnte die Verbreitung atopischer Erkrankungen resultieren.“

Trotz anhaltender Kritik ist die Hygiene-Hypothese mittlerweile in aller Munde. Zahlreiche epidemiologische und immunologische Befunde sorgen für Bestätigung, stellen die Hypothese aber auch in Frage.

Die Entdeckung von Untergruppen der T-Helferzellen in den neunziger Jahren durch Mosman, gemeint sind die Th1- und Th2-Zellen, gab der Hygiene-Hypothese erheblichen Aufschwung, zumal die meisten Infektionen eine Th1-Immunantwort aktivieren und so die Balance zwischen Th1- und Th2-Zellen zu Ungunsten der Th2 verschieben und so eine Th2-dominierte allergische Immunantwort verhindern [3].

Die Abnahme der Häufigkeit zahlreicher Infektionskrankheiten und die gleichzeitige Zunahme von Asthma und Autoimmunerkrankungen diente als indirektes Argument für einen inversen Zusammenhang zwischen Infektionen und allergischen Erkrankungen [4] (Abb. 1).

Allerdings konnte die Assoziation zwischen bestimmten Infektionskrankheiten und dem Schutz vor Allergien

Koinzidenz zwischen der Abnahme von Infektionskrankheiten auf der einen und der Zunahme von Autoimmunerkrankungen und Asthma bronchiale auf der anderen Seite

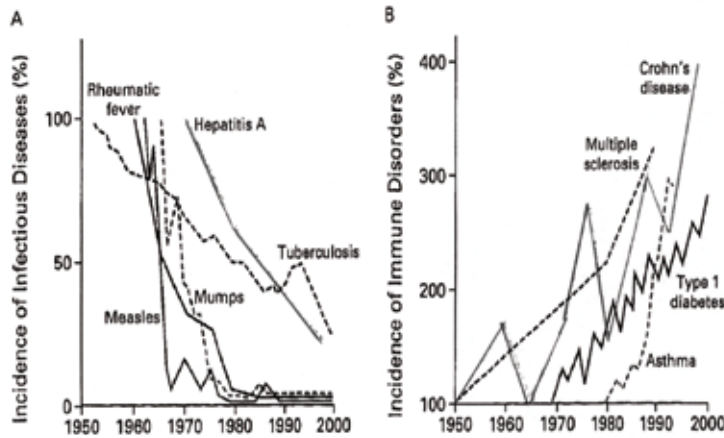


Abb. 1 [Bach JF. *New England Journal of Medicine*, Vol. 347, No.12, Sept. 9, 2002, 911–920]

in epidemiologischen Studien nicht direkt bestätigt werden. Die Daten sind zumeist marginal oder inkonsistent. So produzieren Kinder mit stattgehabter Tuberkulose-Infektion und einer deutlichen kutanen Spätreaktion im zwölften Lebensjahr zwar weniger IgE [5], aber eine BCG-Impfung führt nicht zu einem sicheren Schutz vor Allergien. Ein ähnlicher Trend kann bei Maserninfektionen beobachtet werden.

Strachan hat seine Hypothese vor einiger Zeit selbst kritisch hinterfragt, glaubt aber bei Betrachtung zahlreicher Befunde weiterhin an ihre Richtigkeit [6]. Er vermutet, obwohl bisher kein direkter Beleg für einen Zusammenhang zwischen bestimmten Infektionen und dem Schutz vor Allergien gefunden wurde, dass in den Untersuchungen aufgrund der Notwendigkeit des frühen Zeitpunktes der Infektion für den Allergieschutz die maßgeblichen Keime noch nicht identifiziert werden konnten und die Identifikation eben dieser Keime wegen der hohen Anzahl verschiedener Infektionen in diesem Alter besonders schwierig ist.

Viele Autoren beschränken die Hygiene-Hypothese heutzutage nicht mehr nur auf eigentliche Infektionen, sondern betrachten die Exposition gegenüber

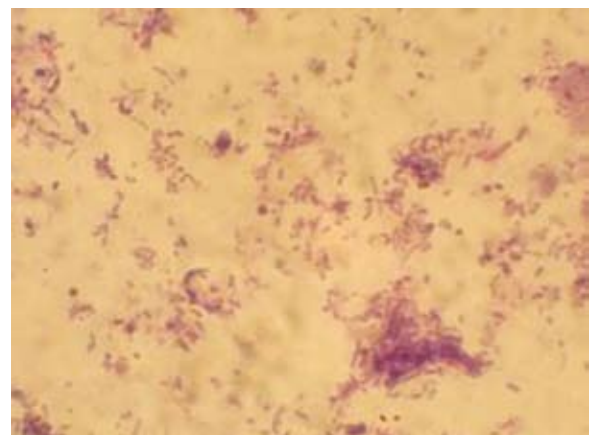
Mikroben und mikrobiellen Produkten als den eigentlichen Mechanismus, der für die Protektion vor Allergien verantwortlich ist. Für diesen Zusammenhang gibt es seit geraumer Zeit eine Reihe von Belegen.

Es begann mit den hinlänglich bekannten Beobachtungen, dass Kinder, die auf traditionellen Bauernhöfen in der Alpenregion aufwachsen und gleichzeitig im ersten Lebensjahr (notwendiges Zeitfenster) regelmäßig der Umgebung

von Kuhställen ausgesetzt sind und unbehandelte Kuhmilch trinken, fundamental vor Allergie- und Asthmaentwicklung geschützt sind [7]. Es stellte sich heraus, dass im Gegensatz zur Erwartung die Prävalenz von Atopie bei Schulkindern umso höher ist, je niedriger deren Exposition gegenüber pathogenen/mikrobiellen Substanzen wie Endotoxinen gemessen werden konnte [8]. Interessanterweise zeigten die Kinder, die vor Atopie geschützt waren, Phänomene der Endotoxintoleranz. Das heißt, dass nach Restimulation der Blutzellen mit Endotoxin im Alter von neun bis 13 Jahren eine insgesamt verringerte Bereitschaft zur Freisetzung verschiedener Botenstoffe wie TNF- α , IL-10, IL-12 und IFN- γ bestand. Dabei scheinen die mikrobiellen Substanzen je nach Struktur unterschiedliche klinische Auswirkungen zu haben. Während Endotoxine, also die Lipopolysaccharide (LPS) von gram-negativen Keimen eher im Zusammenhang mit Schutz vor Atopie stehen, beobachtet man mit Muraminsäuren, also dem Wandbestandteil Peptidoglykan auf allen Zellwand-tragenden Bakterien, eher einen Schutz vor Asthma unabhängig von Sensibilisierung [9]. Im Modell der asthmatischen Maus (Ovalbuminmodell) lassen sich diese unterschiedlichen Effekte teilweise nachvollziehen. LPS und die meisten Bakterienwandbestandteile

Abb. 2: In diesen Stäuben konnten zahlreiche für den Kuhstall typische Keime identifiziert werden. Zwei davon waren der *Acinetobacter wloffii* und der *Lactococcus lactis*, die sich nach intranasaler Anwendung im Tiermodell als allergie-protektiv erwiesen.

Gram-Färbung einer Staubprobe von einem traditionellen Alpenbauernhof



sorgen in angemessenen Dosen immer für eine Th1-Immunantwort, mit LPS lässt sich zumeist jedoch lediglich die Sensibilisierung, aber nicht die Überempfindlichkeit der Atemwege beeinflussen [10].

Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass es bei Anwendung von LPS-armen Extrakten aus Stäuben, gesammelt in oben erwähnten traditionellen Alpenbauernställen, im Mausmodell einen sehr starken protektiven Effekt vor Sensibilisierung und Überempfindlichkeit der Atemwege gibt [11]. Man findet in den geschützten Mäusen aber keine Th1-dominierte Immunantwort, sondern – wie in den oben erwähnten epidemiologischen Studien – eine Immunantwort, die eher durch Toleranz gekennzeichnet ist, also die Herabsetzung sowohl der Th2- als auch der Th1-Immunantwort.

Vakzination mit mikrobiellen Produkten

Die genannten Beobachtungen haben die Suche nach den Allergieprotektion induzierenden Faktoren (AIF) in Stallstäuben von traditionell geführten Alpenbauernhöfen in Gang gesetzt. Als erstes konnten zwei Bakterien, *Acinetobacter wloffii* und *Lactococcus lactis*, entdeckt und isoliert werden, die immunologisch in etwas unterschiedlicher Weise, aber gleichsam aktiv zum Allergieschutz im Tiermodell führen [12]. Beide Bak-

terien werden zurzeit für die klinische Anwendung bei Kindern produziert und damit durch notwendige toxikologische Untersuchungen für die klinischen Studien vorbereitet. Die Keime sind selbstverständlich apathogen und lösen auch keine Entzündungsreaktion aus. Es ist wichtig hervorzuheben, dass die Anwendung nicht als klassisches Probiotikum über den Darm erfolgt. Vielmehr sollen sie über die Nasenschleimhaut gegeben werden. Die Vorstellung ist, dass sie damit im Bereich des potenziell erkrankenden Gewebes, quasi lokal, wirken.

Interessanterweise, wie bereits oben erwähnt, ist die durch Stallstaub ausgelöste Immunantwort nicht identisch mit dem, was in den bisherigen Untersuchungen gefunden wurde. Es kann nämlich gezeigt werden, dass der Schutz der Kinder vor Allergie- und Asthmaentwicklung mit einer reduzierten toleranten Immunantwort der Blutzellen gegenüber mikrobiellen Substanzen einhergeht. Im standardisierten Mausmodell lässt sich belegen, dass die in der Schleimhaut der Lunge befindlichen Antigen-präsentierenden Zellen (Dendritische Zellen) möglicherweise durch Substanzen im inhalierten Staub tolerogen gemacht werden und so eine Sensibilisierung durch Allergene verhindern. Zu der Rolle der Dendritischen Zellen siehe den folgenden Artikel von Dr. M. Peters.

Eine holländische Gruppe fand in Würmern (Schistosomen) ein Lipopeptid, das exklusiv Toll-like-Rezeptoren der Gruppe 2, so genannte Rezeptoren des angeborenen Immunsystems, stimuliert und ebenfalls im Mausmodell zu Allergieprotektion führte [13]. Ähnliche Substanzen ließen sich aus Zellwänden von Tuberkelbakterien identifizieren. Allerdings muss hervorgehoben werden, dass diese Einzelsubstanzen in hohen Dosen zu geben sind und ihre Wirkung durch die Spezifität für einzelne Rezeptoren nicht unbedingt breit genug gefächert für einen umfangreichen Allergieschutz ist.

Insgesamt befinden wir uns mit den mikrobiellen Vakzinen zum Allergieschutz noch in einer Entwicklungsphase. Es steht zu erwarten, dass weitere vielversprechende Substanzen gefunden werden. Zuverlässige klinische Ergebnisse aus Studien werden noch eine Weile auf sich warten lassen.

Prof. Dr. med. Albrecht. Bufe
Experimentelle Pneumologie
Ruhr-Universität Bochum
Bergmannsheil Universitätsklinik
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
E-Mail: albrecht.bufe@rub.de
www.ruhr-uni-bochum.de/homeexpneu

Literatur

- [1] Eder W, Ege MJ, von Mutius E: Current concepts: The asthma epidemic. *New England Journal of Medicine* 2006; 355 (21): 2226–35.
- [2] Strachan D: Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259–60.
- [3] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136 (7): 2348–57.
- [4] Bach JF: The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 911–20.
- [5] Shirikawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77–9.
- [6] Strachan D: Family size, infection and atopy: the first decade of the „hygiene hypothesis“. *Thorax* 2000; 55: S2–10.
- [7] Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S et al.: Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *The Lancet* 2001; 358: 1129–33.
- [8] Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L et al.: Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 869–77.
- [9] van Strien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, Braun-Fahrländer C, Riedler J, Nowak D, von Mutius E, and the ALEX Study Team: Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 860–867.
- [10] Gerhold K, Blümchen K, Bock A, Seib C, Stock P, Kallinich T et al.: Endotoxins prevent murine IgE production, TH2 immune responses, and development of airway eosinophilia but not airway hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 110–6.
- [11] Peters M, Kauth M, Schwarze J, Korner-Rettberg C, Riedler J, Nowak D et al.: Inhalation of stable dust extract prevents allergen induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Thorax* 2006; 61 (2): 134–9.
- [12] Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, Dickgreber N, Blumer N, von Mutius E et al.: *Acinetobacter wloffii* and *Lactococcus lactis* strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (6): 1514–21.
- [13] Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R: Allergy, Parasites and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296: 490–4.

Dendritische Zellen: Natürliche Immunmodulatoren und ihre Bedeutung für die Allergieprotektion

Marcus Peters, Bergmannsheil Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum

Für die Pathogenese von allergischen Atemwegserkrankungen spielen Allergen-spezifische Th2-Helfer-Zellen eine zentrale Rolle. Wenn diese Zellen Peptide des Allergens von Antigen-präsentierenden Zellen präsentiert bekommen, produzieren sie die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 und legen damit den Grundstein für die bekannten pathologischen Veränderungen wie IgE-abhängige Mastzellaktivierung, Infiltration und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten und bronchiale Hyperreagibilität. Es ist heute hinlänglich bekannt, dass T-Helfer-Lymphozyten durch Antigen-präsentierende Dendritische Zellen (DZ) aktiviert werden müssen.

Dendritische Zellen sind Wachposten an den Eintrittsstellen für Pathogene

Diese spezialisierten „Wachposten“ des Immunsystems findet man in allen Abschnitten der Atemwege von der Nasenschleimhaut bis in die Alveolen. Auch unter nicht inflammatorischen Bedingungen findet eine kontinuierliche Wanderung von DZ, die im Knochenmark aus haematopoetischen Stammzellen entstanden sind, in die Atemwege statt [5], so dass die Population dieser Zellen in der Lunge ständig erneuert wird. Die DZ der Lunge sind sowohl in den interalveolaren Septen des Lungenparenchyms als auch direkt unter dem Bronchialepithel, das die größeren Atemwege auskleidet, lokalisiert.

Man kann sich leicht vorstellen, dass dies der optimale Ort ist, um mit inhalieren Antigenen in Kontakt zu treten, und es wurden DZ in einer mittleren Zelldichte von 100 Zellen pro Quadratmillimeter nachgewiesen. Die DZ des Bronchial-

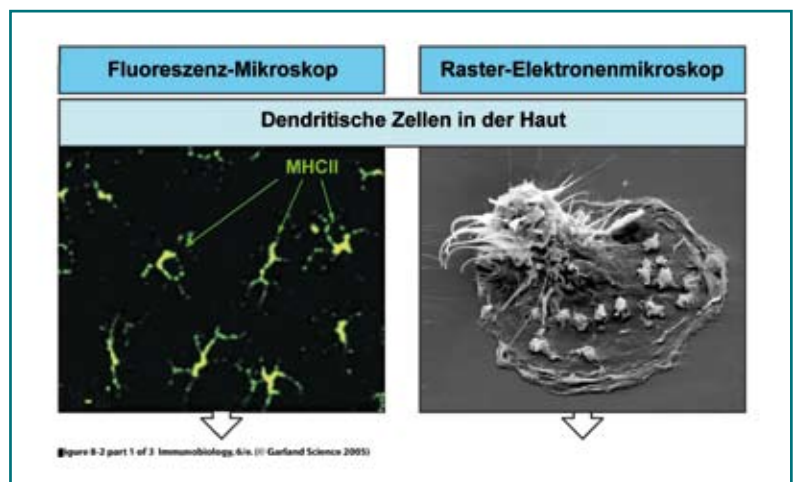


Abb. 1: Darstellung von DZ, hier in der Haut, die lange Dendriten aufweisen und vor allem phagozytieren können. Deshalb ist die Expression der MHC-(Selbst-)moleküle noch sehr niedrig.

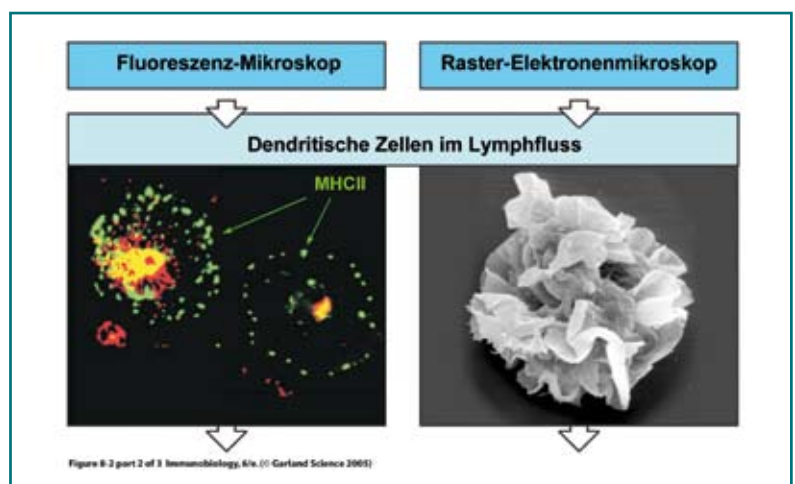


Abb. 2: Nach Phagozytose eines Antigens wandern die DZ in die Lymphknoten. Auf dem Weg dahin verlieren sie die Fähigkeit zur Phagozytose und werden zu Zellen, die den T-Zellen Antigene präsentieren. Dafür werden die MHC-Moleküle auf der Oberfläche heraufreguliert.

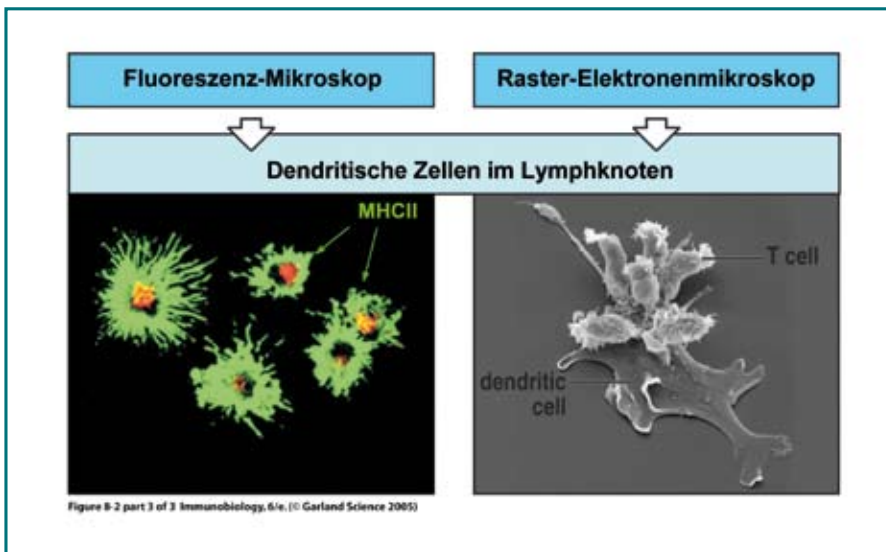


Abb. 3: Im Lymphknoten angelangt, ist die MHC-Expression auf den DZ stark erhöht. Damit ist eine Bindung von T-Zellen möglich.

epithels nehmen Antigen auf, das durch Transzytose durch die Epithelzellen geschleust wird, aber auch direkt aus den Atemwegen, da mikroskopische Untersuchungen gezeigt haben, dass Pseudopodien der DZ zwischen den Epithelzellen hindurch bis in das Atemwegslumen hineinreichen. Dabei registrieren die Zellen gleichzeitig, ob die inhalierten Antigene potenziell schädlich für den Organismus sein könnten. Für diese Überwachungsaufgabe sind die Toll-like-Rezeptoren sowie Glykorezeptoren von entscheidender Bedeutung, mit denen die Zellen Pathogen-spezifische Strukturmotive (PAMP: pathogen associated molecular pattern) erkennen und durch die Bindung dieser aktiviert werden. Sämtliches Antigenmaterial wird von den Zellen intrazellulär in kurze Peptide gespalten, diese werden an HLA-Moleküle gebunden und anschließend auf der Zelloberfläche präsentiert. Wurden die DZ dabei nicht durch PAMPs aktiviert, werden die Antigene zwar in den Lymphknoten präsentiert, die Zelle hat allerdings einen nicht aktivierten Phänotyp, was dazu führt, dass Antigen-spezifische T-Lymphozyten im Lymphknoten anergisch werden. So konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass die Inhalation eines harmlosen Proteinantigens dazu führt, dass die

Tiere nach Inhalation des Antigens nicht mehr gegen dieses Protein sensibilisiert werden können.

Schlüsselfunktion bei der Entscheidung, ob eine Immunantwort gegen ein spezifisches Antigen induziert wird

Unter welchen Umständen DZ von einem tolerogenen Phänotyp zu einem Phänotyp differenzieren, der in der Lage ist, Th2-Immunantworten und damit allergische Immunreaktionen zu induzie-

ren, ist noch nicht abschließend geklärt. Es wurden allerdings Faktoren nachgewiesen, die begünstigen, dass sich eine Th2-gerichtete allergische Immunantwort ausbildet. So konnte im Tiermodell nachgewiesen werden, dass DZ, die mit GMCSF (granulocyte macrophage colony stimulatory factor) generiert werden, eine allergische Immunantwort induzieren können. GMCSF ist ein Zytokin, das unter anderem von Zellen des Atemwegepithels produziert werden kann. Und es konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Extrakten aus Hausstaubmilben über die Atemwege die lokale Produktion von GMCSF induziert wird. Dabei ist die Produktion dieses Zytokins entscheidend an der Entstehung der allergischen Immunantwort beteiligt [2]. Darüber hinaus scheint auch die Stimulation des TLR2-Rezeptors durch zum Beispiel synthetische Lipopeptide eine Th2-gerichtete Immunantwort zu begünstigen (Abb. 4, rechts) [8].

Viel besser ist dagegen verstanden, unter welchen Bedingungen DZ eine Th1-gerichtete Immunantwort induzieren und somit unter Umständen eine allergische Immunantwort verhindern könnten. Hierzu ist ebenfalls die Aktivierung der Zellen mittels PAMPs erforderlich. Die Bindung von Lipopolysaccharid (LPS), einem Zellwandbestandteil von gram-negativen Bakterien, an TLR4

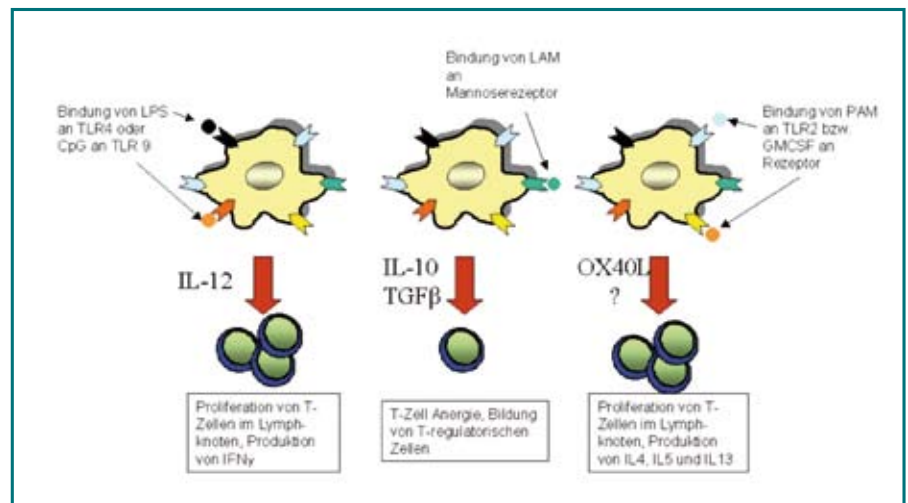


Abb. 4: Modelle für die Entstehung einer Th1-gerichteten Immunantwort (links), von Toleranz (Mitte) und einer Th2-gerichteten Immunantwort (rechts). Abkürzungen: LPS: Lipopolysaccharid; LAM: Lipoarabinomannan; PAM: synthetisches Lipopeptid.

löst die Produktion von großen Mengen IL-12 aus. Dieses Zytokin spielt eine Schlüsselrolle bei der Entscheidung, ob eine Th1-gerichtete Immunantwort entstehen soll. Aus der Literatur ist bekannt, dass die alleinige Applikation von IL-12 über die Atemwege im Maus-Asthma-Modell die allergische Inflammation in der Lunge unterdrücken kann, da das Zytokin zur Differenzierung von T-Helfer-Zellen zu Th1-Zellen führt. Entsprechend ist auch der Wirkmechanismus von LPS zu verstehen, durch Bindung des Moleküls an DZ wird die Produktion von IL-12 induziert und somit bildet sich eine Th1-Immunantwort gegen das Allergen aus (Abb. 4, links). Voraussetzung hierfür ist, dass das Endotoxin in hoher Konzentration inhaliert wird [4]. Auch für andere TLR-Liganden konnte bereits eine Wirksamkeit *in vivo* nachgewiesen werden. So wurde zum Beispiel an TLR9 bindende unmethylierte Nukleinsäure (CpG) im Maus-Asthma-Modell getestet und es zeigte sich, dass diese Substanzen ebenfalls die Entstehung einer allergischen Immunantwort unterdrücken können. Ebenso wie beim LPS scheint der Wirkmechanismus des CpG auf der Induktion einer Th1-Immunantwort zu beruhen [6].

Tolerogene Dendritische Zellen können die Entstehung von Allergien verhindern

Im Gegensatz zu diesen Substanzen, die aus therapeutischer Sicht fragwürdig sind, da sie primär zur Inflammation führen und sekundär durch die Induktion einer Th1-Immunantwort weiteren Schaden durch überschießende Immunantworten anrichten könnten, wären für die Therapie bzw. Prophylaxe von allergischen Erkrankungen Substanzen interessant, welche die Immunantwort gegen das Allergen unterdrücken, ohne eine neue Immunantwort zu induzieren. Interessant wären in dieser Hinsicht Substanzen, die regulatorische Zytokine wie IL-10 oder TGF- β induzieren. So wurde im Tiermodell bereits gezeigt, dass DZ, die durch genetische Manipulation dazu gebracht werden, IL-10 konstitu-

tiv zu sezernieren, eine allergische Immunantwort unterdrücken können. Die Produktion dieses Zytokins kann aber auch durch natürliche Stimulantien ausgelöst werden. Für Liganden von Mannose-Rezeptoren auf DZ, zum Beispiel Lipoarabinomannan, wurde gezeigt, dass diese die Produktion von IL-10 und weiteren regulatorischen Faktoren induzieren [3]. Lipoarabinomannan ist ein Bestandteil der Zellwand von Mycobakterien, die im Maus-Asthma-Modell zum Schutz vor allergischer Inflammation der Atemwege führen. IL-10 kann hierbei eine doppelte Rolle spielen: Einmal kann dieser Faktor zur Bildung von T-regulatorischen Zellen führen und zum anderen supprimiert dieses Zytokin durch einen autokrinen Mechanismus die immun-stimulatorische Funktion der DZ (Abb. 4, Mitte).

Gerade dieser Zustand von Dendritischen Zellen, bei dem die Zelle eine reduzierte Aktivierbarkeit aufweist, scheint für die Ausbildung von Toleranz von wesentlicher Bedeutung zu sein und es wird eine interessante Parallele auffällig. In der 2002 publizierte ALEX-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die mononukleären Zellen des Blutes von Bauernkindern, die durch das bäuerliche Umfeld Schutz vor allergischen Erkrankungen aufweisen, nach Stimulation mit TLR-Rezeptor-Liganden weniger Zytokine produzieren, also weniger aktivierbar sind als Zellen von Kindern, die nicht im bäuerlichen Umfeld groß werden [1]. Noch interessanter in dieser Hinsicht ist, dass wir in Folgearbeiten gefunden haben, dass DZ gesunder Spender, die mit Extrakten aus Stäuben der schützenden bäuerlichen Umgebung behandelt wurden, T-Zellen schlechter aktivieren als DZ, die nicht mit diesen Substanzen in Kontakt gekommen sind [7]. Im Staub dieser Ställe scheinen also Substanzen enthalten zu sein, welche die Funktion von DZ so beeinflussen, dass diese T-Lymphozyten im reduzierten Maße aktivieren. Da diese Substanzen zwar die Immunantwort gegen das Allergen unterdrücken, dabei aber selbst keine oder nur eine schwache Immunantwort induzieren, wären diese Substanzen in Hin-

blick auf eine mögliche Allergieprävention von besonderem Interesse. Daher steht die Suche nach diesen Substanzen nun im Mittelpunkt des Interesses.

*Dr. rer. nat. Marcus Peters
Experimentelle Pneumologie
Ruhr-Universität Bochum
Bergmannsheil Universitätsklinik
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
E-Mail: marcus.peters@rub.de
www.ruhr-uni-bochum.de/homeexpneu*

Literatur

- [1] Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E; Allergy and Endotoxin Study Team: Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *New Engl J Med* 2002; 347 (12): 869–77.
- [2] Cates E, Fattouh R, Wattie J, Inman MD, Goncharova S, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, Jordana M: Intranasal exposure of mice to house dust mite elicits allergic airway inflammation via a GM-CSF-mediated mechanism. *J Immunol* 2004; 173: 6384–92.
- [3] Chieppa M, Bianchi G, Doni A, Del Prete A, Sironi M, Laskarin G, Monti P, Piemonti L, Biondi A, Mantovani A, Introna M, Allavena P: Cross-linking of the mannose receptor on monocyte-derived dendritic cells activates an anti-inflammatory immunosuppressive program. *J Immunol* 2003; 171 (9): 4552–60.
- [4] Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K: Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002; 196 (12): 1645–51.
- [5] Holt PG, Haining S, Nelson DJ, Sedgwick JD: Origin and steady-state turnover of class II MHC-bearing dendritic cells in the epithelium of the conducting airways. *J Immunol* 1994; 153: 256–61.
- [6] Kline JN, Kitagaki K, Businga TR, Jain VV: Treatment of established asthma in a murine model using CpG oligodeoxynucleotides. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: 170–79.
- [7] Peters M, Kauth M, Schwarze J, Körner-Rettberg C, Riedler J, Nowak D, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Bufe A, Holst O: Inhalation of stable dust extract prevents allergen induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Thorax* 2006; 61 (2): 134–39.
- [8] Redecke V, Häcker H, Datta SK, Fermin A, Pitha PM, Broide DH, Raz E: Activation of Toll-Like Receptor 2 Induces a Th2 Immune Response and Promotes Experimental Asthma. *J Immunol* 2004; 172: 2739–43.

Auszüge aus der neuen Leitlinie Neurodermitis

Die aktuelle Leitlinie für die Behandlung der Neurodermitis lässt sich nur schwer so zusammenfassen, dass es nicht zu einer Verzerrung der eigentlichen Substanz der Empfehlungen kommt. Das liegt an der Komplexität und dem variablen Erscheinungsbild der Erkrankung und dem daraus resultierenden therapeutischen Vorgehen. Andererseits möchten wir die Kernaussagen gerne in dieser Zeitschrift darstellen, um die neuen Standards der Neurodermitisbehandlung einer breiten Öffentlichkeit zugänglich zu machen und den Diskussionsprozess aktiv zu halten. Ich habe im Auftrag

des Vorstandes der GPA einen Auszug der wichtigsten Aspekte gestaltet und verweise aber bei etwaigen Unklarheiten und bei Vertiefungsbedarf auf die im Netz zugängliche vollständige Version (www.gpau.de/typo/Gemeinsame-Leitlinie.100.0.html). Bei meiner Auswahl habe ich vor allem auf die detaillierte Analyse der aktuellen Literatur verzichtet und die großen Themen der Stufentherapie ins Zentrum gestellt: Basistherapie, Rolle der Kortikosteroide und der Calcineurinantagonisten sowie wichtige Zusammenfassungen.

Albrecht Bufe

Entwicklungsstufe 2 (S2)

Gültigkeitsdauer: 3 Jahre

Stand 8. April 2008

Leitliniengruppe:

<i>Werfel Thomas</i>	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Wissenschaftliche Koordination und Redaktion)	<i>Rietschel Ernst</i>	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
<i>Aberer Werner</i>	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie	<i>Schlaeger Martin</i>	Berufsverband Deutscher Dermatologen
<i>Augustin Matthias</i>	Arbeitskreis Pharmaökonomie in der Dermatologie	<i>Schmid-Grendelmeier Peter</i>	Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie, Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
<i>Biedermann Tilo</i>	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung	<i>Sitters Helmut</i>	AWMF (Moderation)
<i>Fölster-Holst Regina</i>	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	<i>Staab Doris</i>	Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis-Schulung
<i>Friedrichs Frank</i>	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte	<i>Szczepanski Rüdiger</i>	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
<i>Gieler Uwe</i>	Arbeitskreis Psycho-Dermatologie	<i>Vieluf Dieter</i>	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Rehabilitation
<i>Heratzadeh Annice</i>	Wissenschaftliche Dokumentation und Redaktion	<i>Voigtmann Ingrid</i>	Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.
<i>Kapp Alexander</i>	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie	<i>Worm Margitta</i>	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, IVDK
<i>Przybilla Bernhard</i>	Sektion Dermatologie der DGAKI, Koordinierungsausschuss Allergologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft		

1. Einleitung

Die vorliegende Leitlinie ersetzt die 2000 publizierte S1-Leitlinie zur Neurodermitis [Werfel et al. 2000]. Sie ist entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissen-

schaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt worden und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2-Leitlinie, ergänzt durch Empfehlungs- und Evidenzgrade (Tab. 1).

Aussagen der Leitlinie wurden mit Evidenzgraden (Tab. 1) und Empfehlungsklassen (Tab. 2) versehen, die

anhand von Metaanalysen, klinischen Studien und anderen wissenschaftlichen Untersuchungen ermittelt wurden. Der Konsens ist notwendig, um bei geringer vorhandener Evidenz Akzeptanz für eine Leitlinie zu erzeugen und die Verbreitung und Implementierung zu unterstützen. Als Konsensverfahren wurde ein kombiniertes Ver-



„Evidenz“grade [Oxford Centre for Evidence-based Medicine, May 2001, www.cebm.net]	
1a	Systematischer Review von randomisierten klinischen Studien (RCTs)
1b	Einzelne RCTs
1c	(Alle oder keiner)
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohortenstudien und RCTs von geringerer Qualität
2c	(„Outcome“ research, ökologische Studien)
3a	Systematischer Review von Fall-Kontrollstudien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studien
4	(Fall-Serien und) Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien von geringerer Qualität

Tab. 1

fahren aus nominalem Gruppenprozess und Delphitechnik eingesetzt, an dem autorisierte Vertreter der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen der Berufsverbände und Selbsthilfegruppen teilnahmen.

Im Rahmen des Konsentierungspro-

zesses konnten in begründeten Fällen auch abweichende Empfehlungsklassen verabschiedet werden.

Ziele der Leitlinie

Das chronische Krankheitsbild der Neurodermitis und die fehlende Heilbarkeit durch spezifische Maßnahmen bedingen häufig die Anwendung von Therapieformen mit ungesicherter oder zweifelhafter Wirksamkeit. Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen und Pädiatern in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Neurodermitis zur Verfügung zu stellen. Die Verbesserung der Versorgung der Patienten soll durch Umsetzung der Empfehlung der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärzte bezüglich deren in der Studie nachgewiesenen Wirksamkeit ermöglicht werden. Eine gute Compliance ist oftmals verbunden mit einem für den Patienten gut vertretbaren Verhältnis von Nutzen zu Aufwand, Kosten und unerwünschten Wirkungen. Durch die individuelle Auswahl besonders effektiver Therapien, auch unter Berücksichtigung der

Empfehlungsklassen, die sich aus den Evidenzgraden ableiten	
Empfehlungsklasse	„Evidenz“grad
A	1a, 1b
B	2a–c, 3a, 3b,
C	4
D	(Expertenmeinung)

Tab. 2

in neuen Studien erfassten Quality-of-life-Parameter, soll für den Patienten ein besonders hoher Nutzen der Therapie sichergestellt werden. Durch die Hinweise zur Behandlung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollen diese vermieden bzw. reduziert und dadurch die Compliance zusätzlich gefördert werden. In einem Anhang sollen auch die vielen Methoden angesprochen werden, die auf Grund von fehlender oder nicht erwiesener Wirkung bzw. erwiesener oder möglicher Nebenwirkungen nicht, nicht mehr oder noch nicht eingesetzt werden können oder sollen.

(...)

2. Neurodermitis: Allgemeine Aspekte

2.1 Definition und Klassifikation

Bitte im Original nachlesen.

(...)

2.13 Therapieprinzipien bei Neurodermitis

Für die Behandlung der Patienten mit Neurodermitis stehen eine Viel-

zahl von Arzneimitteln und Therapieverfahren zur Verfügung (Tab. 3). Dazu zählen äußerlich anwendbare Therapeutika wie auch systemisch wirksame Medikamente. Ein Wechsel der Behandlungsverfahren kann nach Ablauf von bestimmten Zeiträumen (wie bei vielen chronischen Erkrankungen) günstig sein. Die Basistherapie wird durch eine spezielle Therapie ergänzt. Für die antiinflammatorische und juckreizstillende symptomatische Behandlung können verschiedene Therapeuti-

ka individuell eingesetzt werden, die unten einzeln besprochen werden.

Für komplementäre Ansätze im Bereich der Diagnostik und Therapie der Neurodermitis und hiermit assoziierter Allergien fehlen kontrollierte wissenschaftliche Studien zur Aussagekraft und Wirksamkeit.

2.14 Stufentherapie bei Neurodermitis

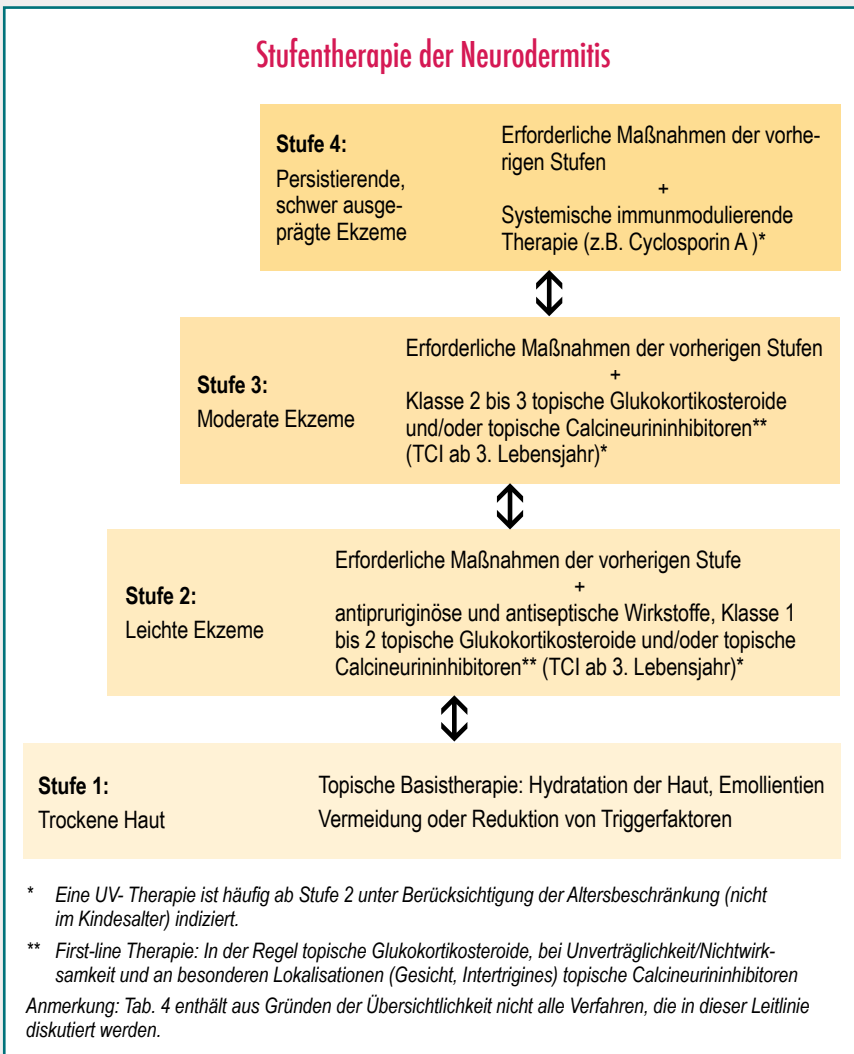
Die Therapie der Neurodermitis ist den unterschiedlichen individuellen

Therapieoptionen bei Neurodermitis

A Medikamentöse Therapie			
Topische Basistherapie	Antihistaminika	Interferone	
Topische Glukokortikosteroide	Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen	Anti- IgE	
Topische Calcineurin-antagonisten	Spezifische Immuntherapie	Laktobazillen	
Antipruriginosa	Orale Glukokortikosteroide	Phototherapie	
Steinkohleteerhaltige Präparate	Ciclosporin	B Nichtmedikamentöse Verfahren	
Antimikrobielle und antiseptische Substanzen	Azathioprin		Neurodermitis-schulung
	Mycophenolat Mofetil (MMF)		Eliminationsdiäten
	Methotrexat	Essenzielle Fettsäuren	
		Hausstaubmilben-reduktion	

Tab. 3

Stufentherapie der Neurodermitis



Tab. 4

Phasen je nach Schwere und Chronizität anzupassen. Das folgende Stufenschema ist deshalb nur ein Anhaltspunkt, der je nach Alter, Verlauf, Lokalisation und Leidensdruck der Patienten angepasst werden muss.

In Bezug auf den Hautzustand wurde in einer aktuellen internationalen Empfehlung [Akdis et al. 2006] eine abgestufte Form des Managements bei Neurodermitis vorgeschlagen: Generell wurde hier bei gesicherter Diagnose der Neurodermitis mit chronischem bzw. chronisch rezidivierendem Verlauf die Aufdeckung individueller Schubfaktoren (hier insbesondere auch allergologischer Schubfaktoren) vorgeschlagen.

Je nach Hautzustand werden in Anlehnung an diese internationale Empfehlung vier Therapiestufen vorgeschlagen (Tab. 4).

3. Bewertungen einzelner Therapieverfahren zur medikamentösen Therapie der Neurodermitis

3.1 Basistherapie

Einleitung

Die Basistherapie der Neurodermitis besteht insbesondere in der Reduktion von Provokationsfaktoren und in einer stadienabhängigen Behandlung der Haut mit Basistherapeutika. Zur Reduktion von Provokationsfaktoren gehört z. B. die Allergenvermeidung und Reduktion der Hautirritation, etwa durch Tragen von Neurodermitisoverall im Kindesalter oder der Reduktion von beruflichen Hautirritantien im Erwachsenenalter.

Verschiedene Gründe für eine konsequent durchzuführende Basistherapie sind stichpunktartig dargestellt:

- Hauttrockenheit bei Neurodermitis ist ein häufiges Problem.
- Hauttrockenheit kann direkt zur Entzündung führen.
- Hauttrockenheit führt zu Juckreiz und Brennen.

- Hauttrockenheit ist verbunden mit einem Barrieredefekt.
- Der Barrieredefekt kann evtl. allergische Sensibilisierungen begünstigen.
- Mit einer stadiengerechten Basistherapie („Emollientien“) kann die Hauttrockenheit symptomatisch behandelt werden.

Eine defekte Barrierefunktion der Haut ist ein zentrales Element der Erkrankung. Hauttrockenheit wird sehr häufig bei Neurodermitis beobachtet und trägt mit zum Barrieredefekt der Haut bei der Erkrankung bei. Hauttrockenheit allein kann zur Entzündung führen (bekannt z. B. bei älteren Menschen ohne Neurodermitis als „Eczema craquelee“).

Es gibt eine Reihe von biochemischen Befunden, die dafür sprechen, dass bei Patienten mit Neurodermitis eine abnormale Zusammensetzung von Hautlipiden besteht [über 25 Literaturstellen zum Thema seit 2000 in Medline].

Mutationen im Filaggrin stehen mit hoher Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit dem Barrieredefekt bei Neurodermitis [Vickery 2007, Review]. Auch wurde ein Polymorphismus des Stratum corneum chymotryptischen Enzyms (SCCE), der einen Barrieredefekt in der obersten Hautschicht erklären kann, beschrieben [Vasilopoulos et al. 2004].

Aus methodischen Gründen sind prospektive, randomisierte klinische Studien, die Therapieeffekte von Basistherapie erfassen, schwerer durchzuführen als Studien zur antiinflammatorischen Therapie (Problem der Vehikelkontrolle). Auch fehlt bei Basistherapeutika, die nicht als Arzneimittel zugelassen werden müssen, häufig eine Finanzierung zur Durchführung von teuren prospektiven randomisierten kontrollierten Studien.

Die Vielfalt der verfügbaren Emollientien ist assoziiert mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie

- einer Okklusionswirkung, die den Wasserverlust aus äußeren Schichten der Haut verhindert (beispielsweise durch weißes Paraffin),
- einer Verbesserung der Bindung von Wasser in der Haut, beispielsweise durch Harnstoff, bzw.
- Addition von zusätzlichem Wasser auf die trockenen äußeren Hautschichten der Haut, beispielsweise durch hydrophile Cremes.

Die Vielfalt bei der therapeutischen Herangehensweise wird erhöht durch die Verwendung von Badezusätzen, durch die Verwendung von Emollientien direkt nach einem Bad (so dass das Wasser in der noch feuchten Haut zurückgehalten wird), sowie durch die Verwendung von fettfeuchten Umschlägen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Bitte im Original nachlesen.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Harnstoff führt insbesondere bei Kindern bis etwa zum fünften Lebensjahr nicht selten in Konzentrationen zu einem passageren Brennen (Stinging, Smarting) auf der Haut. Dieses wurde auch in einer kontrollierten Studie dokumentiert [Loden et al. 1999].

Generell kann die unsachgemäße Basistherapie (falsche Grundlage) lokale Nebenwirkungen verursachen (z. B. Austrocknung von trockenen Hautarealen, Aggravation von akuten nässenden Arealen durch inadäquate Grundlagen); hier müssen Neurodermitispatienten entsprechend geschult werden.

Bestandteile in Basistherapeutika, die mit einem erhöhten Sensibilisierungspotenzial (z. B. Wollwachsalkohole, Cetylstearylalkohole) assoziiert sind, führen bei Patienten mit Neurodermitis mindestens genauso häufig wie bei Nichtatopikern zur

Sensibilisierung [Heine et al. 2004, 2006].

Pharmakoökonomie

Bitte im Original nachlesen.

Zusammenfassende Beurteilung der klinischen Studien

Aus den vorhandenen kontrollierten Studien lässt sich ableiten, dass Basistherapeutika wirksam sind und für die Behandlung der Neurodermitis eine zentrale Rolle einnehmen [3b,B]. Auf eine Kostenübernahme dieser wichtigen Behandlungsmaßnahme durch die Kostenträger ist hinzuwirken [-,D].

Harnstoff hat allein oder in Kombination mit NaCl eine positive Wirkung auf die Hauttrockenheit bei Neurodermitis [4,C].

Therapieempfehlung

Die Anwendung einer dem Hautzustand angepassten Basistherapie (fette Salbengrundlagen auf trockener Haut, hydratisierende Öl-in-Wasser-Emulsionen bei weniger trockener Haut) und Hautreinigung stellt einen wichtigen Bestandteil der Basistherapie bei Neurodermitis dar, die auch bei fehlenden Zeichen der Entzündung angewandt werden muss [2b,B].

3.2 Topische Therapie mit Glukokortikosteroiden

Einleitung

Bitte im Original nachlesen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Bis 1999 wurden insgesamt 83 auswertbare RCT publiziert und in einer Metaanalyse in fünf Gruppen [Hoare et al. 2000] eingeteilt. Die Einteilung der Studien in diese Gruppen wird hier übernommen; neuere Studien werden diesen Gruppen zugeordnet.

Details bitte im Original nachlesen.

Zusammenfassende Beurteilung der Klinischen Studien

- Topische Glukokortikosteroide zeigen gegenüber Plazebo einen deutlichen Therapieeffekt. Es gibt allerdings nur wenige gut kontrollierte Studien zu älteren topischen Glukokortikosteroiden versus Plazebo [1b,A].
- Ein zusätzlicher therapeutischer Nutzen eines topischen Antibiotikums in Kombination mit einem topischen Steroid konnte nicht gezeigt werden [2b,B]. Klinisch deutlich sekundär infizierte Ekzemeale wurden allerdings nicht separat ausgewertet – hier ist ein klinischer Nutzen denkbar [-,D].
- Vehikel können den Effekt des topischen Glukokortikosteroids beeinflussen [2b,B].
- Die Kombination mit feuchten Umschlägen kann die Wirkung von topischen Glukokortikosteroiden steigern. Hierbei sind allerdings keine Langzeitnebenwirkungen überprüft worden [1b,A].
- Es gibt keine Evidenz aus kontrollierten Studien, dass die Hautverdünnung ein Problem bei korrekter Anwendung darstellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine korrekte Anwendung bei ambulanter Anwendung nicht immer zu gewährleisten ist, insbesondere da topische Glukokortikosteroide von einigen Patienten über den vom Arzt empfohlenen Zeitraum hinaus angewendet werden [-,D].
- Insgesamt wurden bislang keine deutlichen Unterschiede im Therapieeffekt bei einmaliger versus häufigerer, täglicher Anwendung identifiziert [1b,A].
- Die Intervalltherapie mit stärkeren topischen Glukokortikosteroiden über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten kann wahrscheinlich das Risiko von Rezidiven senken [1b,A]. Studien zu Wirkungen und Nebenwirkungen bei Anwendung dieses Verfahrens über

einen längeren Zeitraum stehen aus.

Therapieempfehlung

Topische Glukokortikosteroide zählen zu den wichtigsten antiinflammatorischen Substanzen, die bei der Neurodermitis eingesetzt werden [-,D].

Topische Glukokortikosteroide werden hinsichtlich ihrer Wirkstärke gemäß des lokalen Schweregrades eingesetzt. Bei unzureichender Wirkung kann die Wirkstärke gesteigert werden [-,D].

Die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden soll in der Regel einmal täglich, in Ausnahmefällen zweimal täglich als Intervalltherapie erfolgen. Eine dauerhafte Behandlung ist abzulehnen [1b,A].

Problembereiche für die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden sind das Gesicht, die intertriginösen Areale und das Skrotum, bei Kindern darüberhinaus aufgrund der erhöhten Resorption auch das Capillitium. Hier sollen topische Glukokortikosteroide nur zeitlich auf wenige Tage befristet eingesetzt werden [-,D].

Das fehlende Ansprechen auf topische Glukokortikosteroide kann auf eine verminderte Compliance, z. B. bei „Kortisonangst“, auf einer Allergie gegen Glukokortikosteroide oder auf fortbestehende Triggerung der Neurodermitis durch Schubfaktoren beruhen. Auch spricht wahrscheinlich eine kleine Untergruppe nicht ausreichend auf Glukokortikosteroide an (so genannte Non-Responder [Furie et al. 2003]) [2b,B]. Eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit topischen Glukokortikosteroiden über die Phase der Abheilung hinaus kann wahrscheinlich das Risiko von Rezidiven senken [1b,A].

Potentere Glukokortikosteroide (Klasse III) sollen im Gesicht nur in Ausnahmefällen angewendet werden [-,D].

Insbesondere Säuglinge und Kleinkinder sind anfälliger in Bezug auf Nebenwirkungen. Potentere Glukokortikosteroide (Klasse III) sollen in dieser

Altersgruppe nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden [-,D].

3.3 Topische Calcineurin-antagonisten

Topische Calcineurinantagonisten sind seit fünf Jahren zur Therapie der Neurodermitis verfügbar. Ihr Wirkprinzip beruht auf einer reversiblen Hemmung intrazellulärer calcineurin-abhängiger Signalwege, was letztlich in einer Herunterregulation von Mechanismen führt, die insbesondere in hautinfiltrierenden T-Lymphozyten von Bedeutung sind.

Die Therapie stellt somit, ähnlich wie die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden, eine symptomatische antientzündliche Therapie dar, wobei das Nebenwirkungsspektrum der beiden Substanzgruppen unterschiedlich ist. Zwei Vorteile im Sicherheitsprofil von topischen Calcineurininhibitoren bestehen darin, dass sie die Aktivitäten von Bindegewebszellen (Fibroblasten) nicht herunterregulieren und es auch nach längerer Anwendung nicht zu einer Atrophie (Hautverdünnung) kommt. Auch führen längere Anwendungen von topischen Calcineurininhibitoren nicht zu Nebenwirkungen im Bereich des Gesichts, die für die längere Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden charakteristisch sind (steroidinduzierte Rosacea, periorale Dermatitis).

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Pimecrolimus

Details bitte im Original nachlesen.

Zusammenfassende Beurteilung klinischer Studien

- RCT mit topischen Calcineurininhibitoren versus Plazebo zeigen deutliche Therapieeffekte [1b,A].
- Sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder wurde in allen Studien eine deutliche Überlegenheit von

topischen Calcineurininhibitoren gegenüber Placebo gezeigt [1b,A].

- Eine Einsparung von topischen Glukokortikosteroiden ist bei der Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren möglich [2b,B].
- Topische Calcineurininhibitoren verlieren die Wirksamkeit auch über einen längeren Behandlungszeitraum nicht [4,C].
- Pimecrolimus ist bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis schwächer wirksam als mittelstarke oder starke Glukokortikosteroide [2b,B].
- Tacrolimus ist bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis mindestens genauso stark wirksam wie mittelstarke oder starke Glukokortikosteroide [2b,B].
- Derzeit ist von einer Wirksamkeit von Pimecrolimus auszugehen, die etwas höher ist als die von Hydrokortisonazetat. Es werden dringend Studien zur Validierung der Aussage benötigt [4,C].
- Pimecrolimus 1 % ist bei Kindern mit Neurodermitis wahrscheinlich nicht signifikant schwächer wirksam als Tacrolimus 0,03 % [4,C].
- Tacrolimus (0,03 % bzw. 0,1 %) ist bei Kindern mit Neurodermitis stärker wirksam als das schwach wirksame topische Steroid Hydrokortisonazetat, Tacrolimus 0,03 % ist etwas weniger wirksam als das mittelstark wirksame topische Glukokortikosteroid Methylprednisolonaceponat [2b,B].
- Tacrolimus 0,1 % ist stärker wirksam als Tacrolimus 0,03 % [2b,B].
- Die topische Anwendung von Tacrolimus führt – in Abhängigkeit

von der behandelten Fläche – bei 20 Prozent aller Patienten zu messbaren Blutspiegeln, die deutlich unter dem Spiegel liegen, der aufgrund der Erfahrungen in der Transplantationsmedizin zu klinischen Symptomen führt [2b,B].

- Aufgrund der unterschiedlichen Creme- bzw. Salbengrundlagen haben Pimecrolimus und Tacrolimus in der klinischen Anwendung unterschiedliche Indikationen [-,D].
- Die topische Anwendung von Pimecrolimus führt nicht zu erhöhten Blutspiegeln des Wirkstoffs Pimecrolimus [2b,B].
- Häufigste Nebenwirkung von Pimecrolimus ist ein passageres Wärmegefühl auf der Haut [1b,A].
- Häufigste Nebenwirkung von Tacrolimus ist ein passageres Brennen auf der Haut [1b,A].
- Topische Calcineurininhibitoren führen nicht zur erhöhten Rate von bakteriellen Hautinfektionen, jedoch ist das Risiko gegenüber viralen Infektionen (HSV) wahrscheinlich leicht erhöht [2b,B].

Therapieempfehlung

Die Calcineurininhibitoren sind v. a. dann indiziert, wenn lokale Glukokortikosteroide nicht einsetzbar sind oder die Behandlungsdauer zu lokalen irreversiblen Nebenwirkungen führen kann [-,D].

Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils ist insbesondere der Einsatz an „Problemarealen“ (Gesicht, intertriginöse Hautareale, genital, Capillitium bei Kleinkindern) gegenüber topischen Kortikosteroiden vorteilhaft [1b,A].

Da keine Ultralangzeitergebnisse zum Sicherheitsprofil dieser Substanzgruppe nach topischer Anwendung vorliegen, sollten die Altersbeschränkungen (Einsatz erst ab dem 3. Lebensjahr, Einsatz von 0,1-prozentigem Tacrolimus erst ab dem 17. Lebensjahr) berücksichtigt werden [-,D].

Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils dieser Substanzgruppe ist ein Einsatz besonders im Kindesalter indiziert, allerdings fehlen Langzeitergebnisse. Deshalb muss eine Empfehlung zurückgehalten werden, bis diese Daten vorliegen [-,D].

Auf einen wirksamen Sonnenschutz ist zu achten [-,D].

Die Kombination von topischen Calcineurininhibitoren mit Phototherapie wird nicht empfohlen [-,D].

3.4 Anti-pruriginöse Externa und andere antientzündliche Externa

(...)

3.4.2 Andere antientzündliche Externa

Bitte im Original nachlesen.

3.5 Antimikrobielle und anti-septische Substanzen

(...)

3.5.2 Antimikrobielle Kleidung

Bitte im Original nachlesen.

(...)

3.8 Spezifische Immuntherapie

3.9 Orale Glukokortikosteroide

3.10 Ciclosporin

3.11 Azathioprin

3.12 Mycophenolat Mofetil (MMF)

3.13 Methotrexat (MTX)

3.14 Interferone (IFN)

3.15 Monoklonale anti-IgE-Antikörper

3.16 Laktobazillen

Bitte jeweils im Original nachlesen.

(...)

4. Phototherapie

5. Bewertung nicht-medikamentöser Verfahren

5.1 Neurodermitisschulung

Details bitte im Original nachlesen.

Zusammenfassende Beurteilung

Eine Intervention mittels Neurodermitisschulung stellt eine effektive Maßnahme zum Management der Neurodermitis dar [1b,A].

Therapieempfehlung

Eine interdisziplinäre Neurodermitisschulung wird für Eltern mit Kindern in der Altersgruppe 0 bis sieben Jahre sowie für Kinder ab sieben Jahren, Jugendliche und deren Familien und Erwachsene mit chronischer bzw. chro-

nisch rezidivierender Neurodermitis empfohlen [1b,A].

5.2 Eliminationsdiäten

5.3 Essenzielle Fettsäuren

5.4 Hausstaubmilbenreduktion

Bitte jeweils im Original nachlesen.

5.5 Psychologische Behandlung

Bitte im Original nachlesen.

Zusammenfassende Beurteilung

Verhaltenstherapeutische Ansätze haben in kontrollierten Studien eine Wirksamkeit bei Neurodermitis gezeigt [3b,B].

Therapieempfehlung

Psychotherapie kann bei Neurodermitis bei geeigneten Patienten eine wertvolle Therapiemaßnahme sein. In Studien hat die Psychotherapie als ergänzende Therapie bei Neurodermitis positive Effekte hinsichtlich der Krankheitsverarbeitung und Schweregradbesserung gezeigt. Vor allem verhaltenstherapeutische Interventionen konnten in einzelnen Studien einen positiven Effekt zeigen [3b,B].

Bei Einsatz der Psychotherapie muss eine klare Indikation (psychologische Faktoren als individuelle Triggerfaktoren der Neurodermitis bzw. sekundäre psychosoziale Folgen für Patient/Familie durch die Neurodermitis) vorliegen [-,D].



Abb. 1

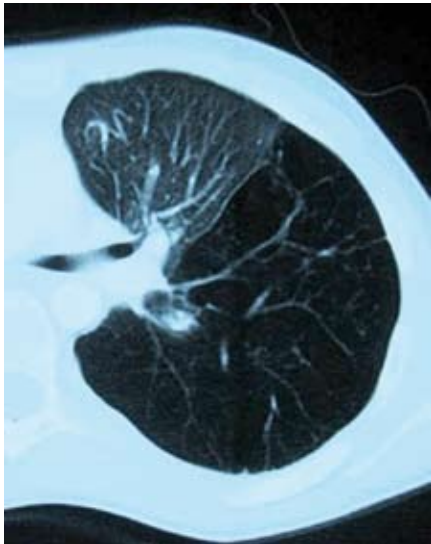


Abb. 2

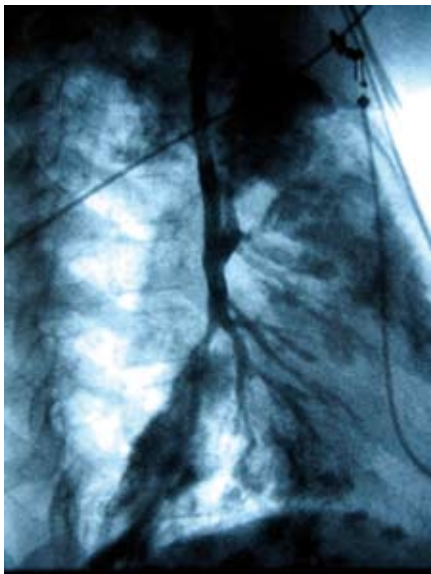


Abb. 3

Der pneumologische Fall

Kongenitale Bronchialatresie als Ursache eines Spontanpneumothorax beim Jugendlichen

Claudia Hartmann*, Jürgen Seidenberg*, Holger Köster*, Matthias Viemann*, José-Javier Morcate**, Pia Parpatt***

Klinikum Oldenburg (Oldb), Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Elisabeth-Kinderkrankenhaus),
* Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Neonatologie und Intensivmedizin,
** Klinik für Kinderchirurgie, *** Institut für Radiologie

Bei einem bis dahin gesunden, gut belastbaren zwölfjährigen Jungen ohne pulmonale Vorerkrankungen traten aus der Ruhe heraus plötzliche Atemnot und thorakale Schmerzen auf.

In der Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigte sich ein ausgedehnter Pneumothorax links mit Verdrängung des Herz- und Mediastinalschattens nach rechts (Abb. 1). Nach Drainage des Pneumothorax zeigte sich im CT Thorax eine zentral gelegene zystische Struktur mit umgebender Überblähung der linken mittleren dorsalen Lungenabschnitte (Abb. 2). Es wurde daher der Verdacht auf eine Obstruktion des Bronchus durch externe Kompression gestellt und eine Bronchoskopie durchgeführt.

Die Bronchoskopie zeigte jedoch keine Verlegung des Bronchus. Allerdings fehlte der Abgang zu einem 6er-Segmentbronchus an typischer Stelle, so dass die Verdachtsdiagnose einer Bronchialatresie 6 gestellt wurde.

Eine Bronchographie bestätigte diesen Verdacht: Es zeigte sich ein fehlender

6. Segmentbronchus links. Dorsolateral davon zeigte sich eine deutliche Überblähungszone mit Verdrängung der angrenzenden Lungensegmente (Abb. 3).

Das MRT des Thorax zeigte in diesem Bereich eine zentrale längliche und sich aufzweigende, fingerartige Struktur, flüssigkeitsgefüllt, die einem sekretgefüllten Bronchus entsprechen kann. Zusätzlich zentral eine flüssigkeits- und luftgefüllte Cyste, die als intrapulmonale bronchogene Cyste gedeutet werden kann (Abb. 4).

Fazit

Zusammenfassend handelt es sich um eine angeborene Bronchialatresie des 6. Segmentbronchus mit distal gelegener überblähtem 6. Segmentlappen, dessen Segmentbronchien keinen Anschluss an das normale Tracheobronchialsystem haben. Meistens sind Segmente, seltener auch ganze Lungenlappen betroffen, bevorzugt der linke Oberlappen (Abb. 5). Die Lumina der postatretischen

Bronchien sind regelrecht gebildet, aber häufig ektatisch und mit Sekret und abgeschilferten Epithel gefüllt (Mukozele). Hierdurch werden Infektionen begünstigt. Der distale Lungenabschnitt wird über interalveoläre Kohn-Poren belüftet und über einen Ventilmechanismus zunehmend überbläht. Dadurch besteht einerseits die Gefahr der Kompression der Nachbarsegmente mit Atelektasebildung und sekundären Pneumonien, andererseits die Gefahr eines Spontanpneumothorax, wie bei dem hier geschilderten Patienten. Häufig treten jedoch über viele Jahre keine Symptome auf, so dass die Diagnose entweder als Zufallsbefund oder erst im jugendlichen- und Erwachsenenalter gestellt wird.

Zu der fetalen Entwicklung der Bronchialatresie bestehen zwei Theorien:

1. Ein proliferierendes Zellnest verliert in der fünften bis sechsten Gestationswoche den Kontakt zu der distalen Spitze der Lungenknospe und entwickelt sich separat.
2. Eine Unterbrechung der Blutzufuhr zu einem bereits gebildeten Bronchus nach der 16. Gestationswoche führt

über Infarzierung und nachfolgende Reparaturvorgänge zum Verschluss des Bronchiallumens (hierbei würde man jedoch einen rudimentären Bronchusstumpf erwarten).

Als Therapie wird eine Lobektomie des betroffenen Segmentes empfohlen, sobald Infektionen oder Pneumothoraces aufgetreten sind.

*Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg
 Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Neonatologie und Intensivmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Elisabeth-Kinderkrankenhause), Klinikum Oldenburg,
 Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg,
 E-Mail seidenberg.juergen@klinikum-oldenburg.de*

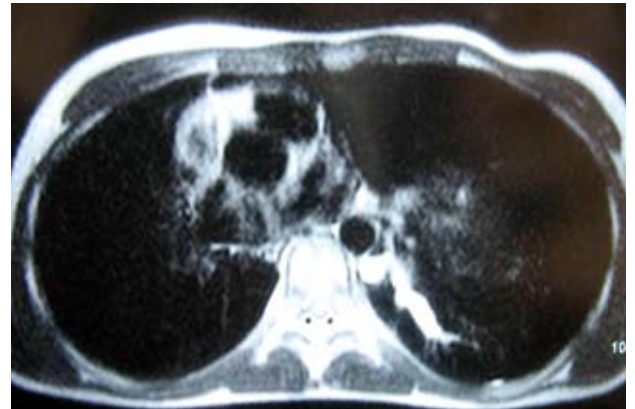


Abb. 4

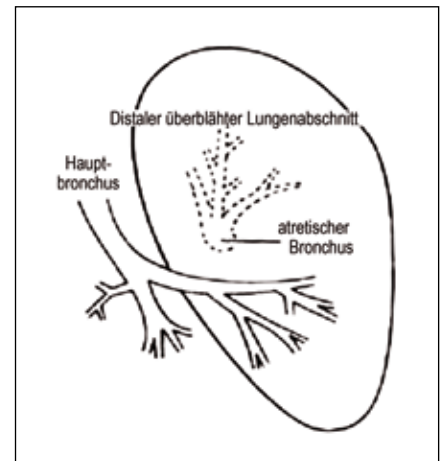


Abb. 5

Aktuelle Fragen an den Allergologen

Ist die Hausstaubmilbensanierung wertlos?

Zahlreiche Anfragen hat es in den letzten Monaten zum Thema „Hausstaubmilbensanierung“ gegeben, das im Folgenden ausführlich diskutiert werden soll:

Frage: Eine Metaanalyse von P. Gøtzsche kommt zu der Schlussfolgerung, dass chemische und physikalische Methoden zur Re-

duktion des Milbenallergengehaltes nicht geeignet sind, einen Einfluss auf den klinischen Verlauf bei Asthmatikern mit einer Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben zu nehmen. Müssen wir nach diesem Artikel unsere Empfehlungspraxis in der Pädiatrie ändern, was Hausstaubmilbensanierungsmaßnahmen betrifft?



Antwort 1

Prim. Univ. Prof. Dr. med. Josef Riedler, Kardinal Schwarzenberg'sches Kinderhospital Schwarzach:

Zunächst einmal wäre es unlauter, nach Belieben gesicherte Evidenzen zu verleugnen, wenn man Evidenzgrade zitiert. So besteht für die generelle Hausstaubmilbensanierung mit Encasing oder anderen Produkten bei Asthmapatienten eine Cochrane-Metaanalyse (Evidenzgrad 1a), welche die Effizienz in der primären und der sekundären Präven-

tion nicht nachweisen kann. Die neue Analyse von Gøtzsche hat das bestätigt. Trotzdem gibt es Kinder und Jugendliche, die bei gesicherter Hausstaubmilbensensibilisierung und klinischer Relevanz dieser Sensibilisierung eindeutig von einer solchen Maßnahme profitieren. Das widerspricht ja auch nicht dem Ergebnis der Cochrane-Metaanalyse. Aus diesem Grund haben wir in der österreichischen Leitlinie folgende Formulierung gewählt:

Manchmal wird es auch notwendig und sinnvoll sein, eine Allergenkenz in Form einer sekundären Prävention zu empfehlen, besonders bei klinischen Angaben über eine Verschlechterung

der Asthmasituation bei Tierkontakt, Pollen- oder Hausstaubmilbenbelastung. Eine allgemein gültige Empfehlung zur Hausstaubmilbensanierung mittels unterschiedlicher Interventionen wie z. B. „Encasing“ kann selbst bei gegen Hausstaubmilben sensibilisierten Patienten nicht gegeben werden, da diese Maßnahmen keinen signifikanten Einfluss auf den Asthmaverlauf zeigten.

*Prim. Univ. Prof. Dr. med. Josef Riedler
Kardinal Schwarzenberg'sches Kinderhospital, Kardinal-Schwarzenberg-Str 2–6
5620 Schwarzach, Österreich
E-Mail: josef.riedler@kh-schwarzach.at*



Antwort 2

Dr. med. Rüdiger Szczepanski, Kinderhospital Osnabrück:

Es stimmt, die Cochrane-Analyse, Erstautor P. Gøtzsche, zieht (wie auch bei seinen früheren Analysen) die Schlussfolgerung, dass chemische und physikalische Methoden nicht geeignet seien, einen Einfluss auf den klinischen Verlauf zu nehmen.

Bereits 2000 haben Schoenecker et al. (veröffentlicht im Allergo-Journal) ein anderes Ergebnis aufgezeigt: Sie kamen in ihrer damaligen Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass durch ein Encasing doch klinische Effekte nachweisbar seien.

Die aktuelle Cochrane-Analyse hat sicherlich nicht alle Studien erfasst: So ist die wichtige Studie von Morgan et al., 2004 im NEJ, nicht enthalten, die einen positiven klinischen Effekt bei einer Zwei-Jahres-Intervention/Beobachtung aufzeigt. Sowohl die Untersuchung von Morgan als auch diejenigen aus der SPACE-Studie [z. B. Tsitoura et al., 2002] zeigen, dass offensichtlich eine gute Patientenschulung zu Hause für eine hohe Akzeptanz auch des Encasings notwendig ist und dass das alleinige Rezeptie-

ren und Aushändigen von Hüllen nicht ausreicht: Encasing muss eingebunden sein in einen Maßnahmenkomplex inkl. häuslicher Schulung. Halken et al. (2003) kommen zu einem vergleichbar positiven Ergebnis.

Custovic und van Wijk haben 2005 im Rahmen des ARIA Updates (in Kooperation mit GA²LEN) resümiert, dass es zu wenig Evidenz für physikalische und/oder chemische Methoden bei Erwachsenen gibt; für Kinder zeigt aus Sicht der Autoren die Mehrheit der Studien einen gewissen Benefit [Custovis und van Wijk, Allergy 2005, 1112–1115].

Zusammenfassend: Nach wie vor gibt es widersprüchliche Schlussfolgerungen aus Metaanalysen. Ein Encasing alleine ist sicher unzureichend und muss eingebunden sein in eine komplexe Interventionsstrategie. Nach Lage der Daten und auch nach der Metaanalyse von Custovic und van Wijk ist Encasing eine weiterhin sinnvolle Maßnahme für Kinder und Jugendliche bei nachgewiesener Sensibilisierung. Entscheidend für die Umsetzung und somit auch den Erfolg sind Schulungsmaßnahmen, möglichst in Kombination mit einem Hausbesuch.

Die Datenlage rechtfertigt derzeit nicht, auf das Encasing bei nachgewiesener Sensibilisierung zu verzichten.

*Dr. med. Rüdiger Szczepanski
Kinderhospital Osnabrück
Iburger Str. 187, 49082 Osnabrück
E-Mail: szczepanski@kinderhospital.de*

Literatur

- [1] Custovic A, van Wijk RG: The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA²LEN). In: Allergy 2005, 1112–1115.
- [2] Gøtzsche PC, Johansen HK: House dust mite control measures for asthma: systematic review. In: Journal compilation 2008, 646–659.
- [3] Halken S, Høst A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, Østerballe O, Veggerrby C, Poulsen LK: Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. In: J Allergy Clin Immunol 2003; 169–176.
- [4] Simpson A, Custovic A: The Role of Allergen Avoidance in Primary and Secondary Prevention. In: Ped. Pulmonology, Supplement 2004; 26: 225–228.
- [5] Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, Karmaus W, Botezan C, Bojarskas J, Arshad H, Kuehr J, Forster J (SPACE-Group): Randomized Trial to Prevent Sensitization to Mite Allergens in Toddlers and Preschoolers by Allergen Reduction and Education. In: Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 1021–1027.



Antwort 3

Prof. Dr. med. Matthias Kopp, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Diese Stellungnahme bezieht sich auf den von Gøtzsche und Johansen publizierten Artikel „House dust mite control measures for asthma“ in *Allergy* [1] und die systematische Übersichtsarbeit in der *Cochrane Library* [2]. Dieser Review erfüllt hinsichtlich der Literatur-Auswahl und -Bewertung sowie der Durchführung der Meta-Analyse die Anforderungen des QUORUM-Statements [3].

Allerdings bleibt bei der Bewertung der Meta-Analyse eine wichtige inhaltliche Frage offen: Ist es statthaft, als „Intervention“ die „dust mite control measure“ anzusehen, unabhängig davon, ob eine Milbenreduktion tatsächlich stattgefunden hat?

Im Review [2] wird angegeben, dass in 18 Studien eine Milbenreduktion gezeigt werden konnte, in 29 keine Milbenreduktion erreicht wurde, und in zehn keine Angaben darüber zu finden waren. Auch wenn die Autoren die Milbenmess-Methoden insgesamt als fragwürdig einstufen, hätte es keine Mühe gemacht, eine diesbezüglich stratifizierte Analyse durchzuführen.

Für die Stellungnahme wurde die Studienselektion (durchgeführt anhand der Studiengüte) der Autoren des Reviews übernommen. Die eingeschlossenen Studien wurden den Kriterien der evidenzbasierten Medizin nach einem Plausibilitätscheck unterworfen entsprechend dem PICO-Schema der EbM:

Frage: Sind die Studienpatienten meine Patienten?

Von den 54 Studien beziehen sich 21 nur auf Erwachsene [Burr 1976, Charpin 1990, Cinti 1996, Cloosterman 1999, de Vries 2007, Dhamage 2006, Dietemann 1993, Ghazala 2004, Htut 2001, Huss 1992, Korsgaard 1983, Luczynska 2003, Matthys 1996, van den Bemt 2004, van



Prof. Dr. med. Johannes Forster, Kinderabteilung St. Hedwig, St. Josefskrankenhaus Freiburg:

der Heide 1997, Walshaw 1986, Warburton 1994, Woodcock 2003].

Gerade bei der Durchsicht der Studien mit großen Patientenzahlen fallen folgende weitere Punkte auf:

■ In der Arbeit von Woodcock [4] wurden Daten von 1.122 Patienten mit Asthma bronchiale (18–50 Jahre) analysiert. Hiervon hatten jedoch nur 65 Prozent ($n=732$) eine allergische Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben. Es fehlen Angaben darüber, inwieweit diese Patienten „nur“ eine Sensibilisierung hatten oder ob eine klinisch relevante Hausstaubmilbenallergie mit klinischen Beschwerden bestand. Es ist evident, dass eine fehlende Differenzierung zwischen Sensibilisierung und Erkrankung im Allgemeinen die Beurteilung der Effizienz von Milbenkarenzmaßnahmen erheblich einschränkt.

■ In einer Arbeit von de Vries wurden 126 Patienten mit Asthma und einer Hausstaubmilben-Sensibilisierung (16–60 Jahre) untersucht [5]. Hinsichtlich der primären Zielvariablen „Peak-flow-Messungen“ gab es keinen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Der wesentliche Kritikpunkt in dieser Untersuchung ist der folgende: Zwar wurde in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion der Milbenallergenkonzentration erreicht, allerdings war die Allergenkonzentration insgesamt sehr niedrig. Etwa zwei Drittel hatten eine Milbenkonzentration unter 2.000 ng/g Staub. Im Vergleich hierzu lag die Milbenkonzentration in anderen Arbeiten um 9.000 ng/g [z. B. 6]. Auffällig ist außerdem, dass hier 75 Prozent vor Intervention mit Matratzenüberzügen allgemeine Maßnahmen zur Milbenreduktion durchgeführt hatten. Insgesamt ist damit fraglich, ob in dieser Population eine

relevante Allergenexposition vorgelegen hat.

Frage: Welche Intervention und welcher Vergleich (comparison) wurde durchgeführt?

Die geplante Intervention war eine Milbenreduktion im Vergleich zu keiner oder zu Plazebo-Maßnahmen.

Von den verbleibenden 33 Studien wurde bei 18 keine signifikante Milbenreduktion erreicht. D.h. eine Intervention hat letztlich nicht stattgefunden [Antonicelli 1991, Bahir 1997, Burr 1980, Chang 1996, Chen 1996, Ehnert 1992, Geller-Bernst 1995, Gillies 1987, Jooma 1995, Lee 2003, Manjra 1994, Marks 1994, Popplewell 2000, Reiser 1990, Sette 1994, Sooltangos 1992, Warner 2000]. Weiter außer Betracht bleiben Studien mit reiner oder teilweiser Kinderpopulation, aber ohne Milben-Belastungsmessung oder -Reduktion [Mitchell 1980, Sheik 2002, van der Heide 1999, Verrall 1988, Zwemer 1973, Howarth 1992, Kroidl 1998], sowie Studien mit kleiner anteiliger Kinderpopulation und Milbenreduktion [Dorward 1988, Rijsenbeek 2002].

Es verbleiben fünf Studien, die als Probanden nur Kinder eingeschlossen haben und die eine Milbenreduktion erreichen konnten [Einstufung der Autoren: Carswell 1996, Frederick 1997, Halken 2003, Shapiro 1999, Warner 1993]. Hinzunehmen möchten wir die Studie von Thiam 1999. Hier erfolgte die Einstufung als „Milben-Reduktion nicht nachgewiesen“. Thiam et al. geben aber eine Milbenreduktion für einen ihrer Interventionsarme an. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studien sind in der Tabelle auf der folgenden Seite zusammengefasst.

Gøtzsche/Johansen bemängeln zu Recht, dass in keiner Studie, die verschiedene vordefinierte Endpunkte betrachtet hat, die Ergebnisse für so genanntes „multiples Testen“ korrigiert wurden. Allerdings ist hierzu anzumerken, dass Notwendigkeit und Art solcher Korrektur derzeit offen diskutiert werden [7]. Nimmt man einmal die statistisch signifikanten Unterschiede so, wie sie berichtet wurden, dann stellt sich die

Kinder-Studien zur Hausstaubmilbensanierung

Studie	Probanden Interv./Control	Maßnahme	Dauer bis Outcome-Messung	Outcomes				
				Peakflow	Verdopplung PD ₂₀	Symptome	Notfallinhalation	Dauerinhalation
Carswell 1996	24/27 Intention to treat	Acarosan initial, dann Milbendichte Bezüge	24 Wochen	n.s. (Unterschied bei 6 Wochen)	---	I./C über 2 Wochen: 60 % / 90 %	I./C über 2 Wochen: 20 % / 50 %	Kein Unterschied
Frederick 1997	15/16 Crossover	Bezüge	3 Monate	Kein* Unterschied	---	Kein* Unterschied	Kein* Unterschied	---
Halken 2003	28/22 Intention to treat	Bezüge	12 Monate	Kein Unterschied	---	Kein Unterschied	Kein Unterschied I: 13 → 2 C: 16 → 9 Inhalationen in 14 Tagen	I: 408 → 227 C: 329 → 290 µg Budesonid (Mittel)
Shapiro 1999	17/19 Intention to treat	Tannin, Saugen, Bezüge	1 Jahr	Kein Unterschied	I: C = 4 : 9 signifikant	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied
Thiam 1999	I ₁ : 6 / I ₂ : 12 / C: 6 Intention to treat	I ₁ : Bezüge I ₂ : Hepa-Filter**	4 Monate	I ₁ : Halbierung Variabilität I ₂ : kein Unterschied	---	I ₁ und I ₂ : Halbierung des Asthma-Monatsscores	---	---
Warner 1993	10/10 Crossover	Ionisers***	6 Wochen	Kein Unterschied	---	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied

--- nicht berichtet * „günstige Werte nach zwei Monaten“ ** „keine Milbenreduktion“ *** „Milbenreduktion in Proben gesammelt in > 5 µm-Filtern (Sammelperiode 3 h)“

Tab. 1

Frage: Sind die Ergebnisse (outcomes) relevant?

Jeder Kliniker würde zustimmen, dass die Reduktion von Asthmascores und Notfall-Inhalation auf die Hälfte [Carswell, Thiam, Halken] und die Reduktion einer inhalativen Cortison-Therapie von einer mittleren auf eine niedrige Tagesdosis [Halken] einen klinisch relevanten Nutzen darstellt. Daher lohnt es sich, die Patienten und Umstände möglichst genau zu definieren, bei denen Milben-Reduktions-Maßnahmen Erfolg versprechen.

Zusammenfassung

Die Metaanalyse von Gøtzsche und Johansen [1] stellt nicht die Milbenallergenmeidung als ein sinnvolles Therapieprinzip in Frage. Dies wird auch ausdrücklich von den Autoren in der Diskussion so hervorgehoben: „It seems inherently implausible to suggest that complete removal of a major provoking agent would be ineffective“.

Die generelle Empfehlung der Autoren, dass chemische oder physikalische

Maßnahmen zur Milbenallergenminderung gesundheitlich nicht wirksam sind und deswegen nicht als sinnvoll erachtet werden, lassen hingegen folgende wichtige Aspekte außer Acht:

- Eine differenzierte Betrachtung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene fehlt.
- Es wurde nicht unterschieden, ob die Patienten lediglich eine Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben hatten oder auch eine klinisch relevante Hausstaubmilbenallergie.
- Ob die vorhandene Milbenexposition klinisch relevant war, ist nicht klar.
- Arbeiten, die eine signifikante Allergenreduktion erreicht haben, und Arbeiten, die keine Milbenreduktion erreichten, wurden zusammen analysiert.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass das Therapieprinzip der Allergenmeidung weder durch die Metaanalyse noch in der Metaanalyse selbst in Frage gestellt wird. Als Fazit und Empfehlung für den Praxisalltag bleibt daher, Maßnahmen zur Milbenallergenkonzentra-

tion bei Patienten dann zu ergreifen, wenn sie eine allergische Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbe aufweisen und eine Hausstaubmilbenexposition besteht, bei der die Betroffenen relevante Symptome zeigen [8].

*Prof. Dr. med. Matthias Kopp
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg
E-Mail: Matthias.Kopp@uniklinik-freiburg.de*

*Prof. Dr. med. Johannes Forster
Kinderabteilung St. Hedwig
St. Josefskrankenhaus
Sautierstr. 1, 79104 Freiburg
E-Mail: Johannes.Forster@rkk-sjk.de*

Literatur

- [1] Gøtzsche PC, Johansen HK: House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008; 63: 646–59
[2] Gøtzsche PC, Johansen HK: House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database of*

Systematic Review 2008, Issue 2. Art. No.: CD001187, DOI: 10.1002/14651858.CD001187

[3] Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Lancet 1999; 354 (9193): 1896–1900

[4] Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, Britton J, Strachan D, Howarth P, Altmann D, Frost C, Custovic A; Medical Research Council General Practice Research Framework: Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. N Engl J Med 2003; 349: 225–36

[5] de Vries MP, van den Bemt L, Aretz K, Thoonen BP, Muris JW, Kester AD, Cloosterman S, van Schayck CP: House dust mite allergen avoidance and self-management

in allergic patients with asthma: randomised controlled trial. Br J Gen Pract. 2007; 57: 184–90

[6] Halken S, Høst A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, Osterballe O, Veggerby C, Poulsen LK: Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 169–76

[7] Neuhäuser M: How to deal with multiple endpoints in clinical trials. Fundam Clin Pharmacol. 2006 Dec; 20 (6): 515–23.

[8] Kopp MV, Niggemann B, Forster J: House dust mite allergy: Complete removal of the provoking allergen is a primary therapeutic approach. Comment on „Götzsche PC, Johansen HK: House dust mite control measures for asthma: systematic review.“ Allergy 2008 (in Druck).

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die Rubrik „Fragen an den Allergologen“ lebt von Ihren Zuschriften und Diskussionsbeiträgen. Daher freuen wir uns über alle Zuschriften, die uns erreichen, wenn Sie Fragen aus der allergologischen Praxis haben. Ihre Anfragen richten Sie bitte an:

Prof. Dr. Matthias Kopp,
Zentrum für Kinder- und Jugend-
medizin, Mathildenstr. 1, 79106
Freiburg, E-Mail: matthias.kopp@
uniklinik-freiburg.de

Der „Therapiehinweis“ zu Montelukast

Konsequenzen für die ambulante Asthmatherapie

Wolfgang Brosi, Würzburg

Montelukast hat seit seiner Zulassung in Deutschland vor zehn Jahren breiten Eingang in die Therapie des Asthmas gefunden. Wie bei jeder rationalen Therapie muss der Einsatz von Montelukast leitliniengerecht erfolgen, an den individuellen Gegebenheiten des Patienten ausgerichtet sein und auch der wirtschaftliche Aspekt muss sorgfältig abgewogen werden.

Angst vor Regressen

Die blanke Angst vor einem Regress ist für eine rationale Handlungsweise ein schlechter Ratgeber. Schließlich ist ein Medikament letztendlich immer dann „teuer“, wenn der Einsatz unkritisch erfolgt – und adäquat eingesetzte teure Medikamente sind auf der anderen Seite oftmals „preiswert“. Viele Kinder- und Jugendärzte empfanden den kürzlich vom „Gemeinsamen Bundesausschuss“ verfassten „Therapiehinweis

zu Montelukast“ [1] als Verunsicherung, was die Diskussion zum Stellenwert des Medikamentes in der Asthmatherapie neu belebt hat.

Mit dem „Gemeinsamen Bundesausschuss“ (G-BA) wurde vom Gesetzgeber am 1.1.2004 ein eigenständiges Gremium mit Vertretern der niedergelassenen Ärzte, Zahnärzte, der Krankenhäuser und der Kostenträger geschaffen. Die vom G-BA beschlossenen Richtlinien haben den Charakter „untergesetzlicher Normen“. Der G-BA hat den gesetzlichen Auftrag, „Therapiehinweise“ zu beschließen, die von den Vertragsärzten zu beachten sind. Die Hinweise geben Empfehlungen u. a. zur wirtschaftlichen Versorgungsweise.

Keine Zweifel an der Wirksamkeit

An der Wirksamkeit von Montelukast bestehen längst keine Zweifel mehr [2].

Allerdings existiert eine relevante Rate von Nonrespondern, die üblicherweise vor Einleitung der Therapie nicht identifiziert werden können.

Montelukast hat Eingang in die wesentlichen Leitlinien und Empfehlungen zur Asthmatherapie gefunden. In Abhängigkeit vom Asthmaschweregrad, vom Alter und auch dem Phänotyp ist bei einer Reihe von Patienten eine Monotherapie mit Montelukast ausreichend. In der Mehrheit der Fälle kann ein weitgehender oder gar kompletter Verzicht auf andere Pharmaka (z. B. inhalative Steroide) durch Montelukast allerdings nicht erreicht werden.

Da noch keine kostengünstigeren wirkstoffgleichen Alternativen zu Singulair® zur Verfügung stehen, können die Kosten nur über die Zahl der verordneten Tagesdosen beeinflusst werden. Ein mögliches Einsparpotenzial könnte sich aus Rabattverträgen zwischen Hersteller und Kostenträgern ergeben.

Wesentliche Vorteile von Montelukast liegen in der guten Compliance bei der „kinderleichten“ einmal täglichen Anwendung sowie den geringen Nebenwirkungen.

Hauptnachteil ist sicher der Preis mit Tagestherapiekosten von ca. 2 Euro.

Indikationen

Die wesentlichen Indikationen für Montelukast stellen sich in der ambulanten pädiatrisch-pneumologisch orientierten Praxis wie folgt dar:

1. Medikament der ersten Wahl bei Säuglingen und Kleinkindern, wenn eine Inhalationstherapie nicht möglich ist. Auch in einer spezialisierten Praxis mit erfahrenem Schulungspersonal (z. B. Asthmatrainer der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung e. V.) kann die Etablierung einer regelmäßig täglich anzuwendenden inhalativen Langzeittherapie in der genannten Altersgruppe massive Probleme bereiten, vor allem wenn es den Eltern definitiv nicht gelingt, die Inhalation am Spacer (je nach Alter mit entsprechender Maske oder Mundstück) beim Kind klar durchzusetzen. Das Herumwedeln mit der Maske eines Feuchtverneblers vor dem Gesicht eines sich windenden Kleinkindes wird nie zu einer ausreichenden bronchialen Deposition des Medikamentes führen und ist somit sicher die unwirtschaftlichste Variante. In dieser Situation kann eine Langzeittherapie mit Montelukast, ergänzt z. B. um ein orales Betamimetikum bei Bedarf und ein Steroid-Zäpfchen, im Notfall klar indiziert sein. Sollte nach einigen Wochen dennoch ein inhalatives Steroid unumgänglich sein, so hat man wenigstens Zeit gewonnen, die für die Erarbeitung der Inhalationstechnik bzw. eine Eltern-/ Kleinkindschulung verwendet werden kann.

2. Add-on-Therapie

Montelukast ist aus meiner Sicht besonders in der Stufe 3 der Asthmatherapie wertvoll, wenn eine Steroidtherapie in niedriger bis mittlerer Dosierung nicht ganz ausreicht, entsprechend der gän-

gigen Empfehlung in der „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma“.

Keine Indikationen

In den folgenden Fällen sollte der Einsatz von Montelukast sorgfältig abgewogen werden. Hier liegt meines Erachtens das entscheidende Potenzial zur Kosteneinsparung!

1. Nonresponder

Bei jeder Einleitung einer Therapie, so auch bei Montelukast, sollte von der Familie des Patienten eine Rückmeldung des Therapieerfolges gefordert werden. In unserer Praxis verwenden wir hierfür gerne ein standardisiertes Symptomprotokoll, das von den Eltern über einen Zeitraum von vier Wochen geführt und beim Kontrolltermin in der Praxis besprochen wird. Lässt sich eine Wirksamkeit von Montelukast nicht erkennen, so ist dies ein guter Zeitpunkt, um z. B. mit der Familie die Indikation für ein inhalatives Steroid zu diskutieren.

2. Step down

Jedes gut kontrollierte, stabile Asthma sollte auf die Möglichkeit eines „step down“ überprüft werden. Ist in einer Kombinationstherapie eine niedrig dosierte inhalative Steroiddosis erreicht, kann als nächstes ein Auslassversuch von Montelukast erfolgen. Saisonale Belange sind hier unbedingt zu berücksichtigen (virusinduziertes vs. allergisches Asthma). Das wenigstens zeitweise Führen eines Peak-flow-Protokolls kann sehr hilfreich sein.

Kollegen, die mit der Asthmatherapie im Kindes- und Jugendalter weniger vertraut sind, sollten sich bei entsprechenden Fragestellungen unbedingt an kinder pneumologisch erfahrene Praxen wenden. Keinesfalls sollte die Therapie nach Klinikentlassung unkritisch längerfristig weitergeführt werden.

3. Ersteinstellung

Wird die Indikation für ein inhalatives Kortikosteroid als initiale Langzeittherapie gestellt, so hat es sich bewährt, das Steroid zunächst über einen Zeitraum

von etwa vier Wochen etwas höher dosiert einzuführen, um dann bei Stabilisierung des Asthmas bereits eine Dosisreduktion vornehmen zu können. Ein lang wirksames Betamimetikum oder Montelukast sollte bei der Ersteinstellung nur in begründeten Ausnahmefällen mit dem Steroid als Langzeittherapie kombiniert werden.

Alle wesentlichen diagnostischen und therapeutischen Überlegungen und Maßnahmen müssen selbstverständlich gut in der Patientenakte dokumentiert werden. Die von der KV angebotenen Beratungsmöglichkeiten zur Versorgungspraxis sollten unbedingt wahrgenommen werden, auch vorbeugend und als Schutz vor Regressen.

Werden die genannten Punkte beachtet, braucht sicher keiner unserer Kollegen Angst vor einem Regress zu haben. Montelukast darf mittlerweile mit vollem Recht in der Pädiatrie als ein bewährtes Medikament zur Langzeittherapie bei leichtem bis mittelschwerem Asthma gelten und sollte nicht aus Angst vor Sanktionen den Patienten mit entsprechender Indikation vorenthalten werden.

Weiterführende Links:

www.g-ba.de (Gemeinsamer Bundesausschuss, dort findet sich auch der o. a. „Therapiehinweis“)
www.asthma.versorgungsleitlinien.de (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma)

*Dr. med. Wolfgang Brosi
Kinder- und Jugendarzt, Kinderkardiologie
– Kinderpneumologie – Allergologie – Umweltmedizin
Kardinal-Döpfner-Platz 1, 97070 Würzburg
E-Mail: praxis@wbrosi.de
www.praxis.wbrosi.de*

Literatur

[1] Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Montelukast. BAnz. Nr. 51 (S. 1200) vom 03.04.2008

[2] Wahn U, Dass B: Review of Recent Results of Montelukast Use as a Monotherapy in Children with Mild Asthma. *Clinical Therapeutics* (Theme Issue) 2008; 30: 1026–1035

Laborreform 2008

Allergologische Labordiagnostik eingeschränkt!

Frank Friedrichs, Kinderarztpraxis Laurensberg, Aachen

Information der KV Nordrhein zur Laborreform

„Neun Jahre nach der Laborreform des Jahres 1999 steht eine weitreichende Reform der ambulanten Labormedizin bevor. Die Neuordnung des Labors kommt schrittweise. Ab 1. Oktober 2008 rechnen Laborgemeinschaften direkt mit ihrer KV ab.

Die Laborreform sieht ab Anfang 2009 neue Preise im Speziallabor vor. Mit der Reform sollen Anreize zur Mengenausweitung in der Laboranalytik unterbunden werden. So sollen künftig im Allgemeinlabor grundsätzlich keine Gewinne mehr erwirtschaftet werden. Stattdessen gilt das Prinzip der Vergütung der effektiven Kosten.

Ab dem vierten Quartal dieses Jahres stellen die Entgelte für das Allgemeinlabor, die im EBM-Kapitel 32.2 in Euro-Beträgen ausgewiesen sind, künftig lediglich Höchstwerte dar. Die tatsächliche Vergütung kann durchaus niedriger liegen. Sie richtet sich nach den individuellen Kosten einer Laborgemeinschaft. Unterschreiten die Kosten des Labors die EBM-Entgelte, so sind von der betreffenden Laborgemeinschaft Ausgleichszahlungen für die „zu viel“ erhaltene Vergütung zu leisten.

Zu diesem Zweck haben die Laborgemeinschaften künftig eine Gewinn- und Verlustrechnung für das jeweils abgelaufene Geschäftsjahr bei den KVen einzureichen. Die künftige Direktabrechnung

der Laborgemeinschaften wurde im Juli in den Bundesmantelverträgen zwischen KBV und den Spitzenverbänden der Kassen fixiert. Für notwendige Detailregelungen entwickelt die KBV eine Verfahrensrichtlinie, die jedoch noch nicht veröffentlicht wurde.

Allein durch diesen ersten Schritt der Laborreform können nach Berechnungen der KBV rund 70 Millionen Euro eingespart werden. Dieses Geld war von den Kassen bereits mit Nachdruck zur Stabilisierung der Beiträge eingefordert worden. Doch mittlerweile hat sich die Ärzteseite mit ihrer Forderung durchgesetzt, dass die Einsparungen im Labor vollständig in der ärztlichen Gesamtvergütung verbleiben.

Von dem Geld profitieren in erster Linie die Hausärzte. Ihr Wirtschaftlichkeitsbonus im Labor wird von 40 auf 48 Punkte je Behandlungsfall angehoben; bei den Kinderärzten steigt der Bonus von 15 auf 17 Punkte. Zudem wird das Präsenzlabor gestärkt. So können künftig neun Parameter in den hausärztlichen Praxen unmittelbar bestimmt werden. Drei Parameter, Glucose, Quick-Wert und D-Dimer, werden finanziell deutlich aufgewertet.

Änderungen im Speziallabor

Die Laborreform wird in den kommenden Jahren fortgesetzt. So hat der Bewertungsausschuss mit Wirkung zum

1. Januar 2009 eine Neukalkulation der Leistungen des Speziallabors (EBM-Kapitel 32.3) beschlossen und dabei eine Reihe von Parametern abgesenkt.

Darüber hinaus sollen im Speziallabor sukzessive fall- bzw. indikationsbezogene Höchstwerte eingeführt werden. Bereits ab 1. Januar 2009 gilt dies für die Laboranalytik der Allergologie (EBM-Nummern 32426 bis 32429). Die entsprechenden Ziffern werden dann nur noch bis zu einem Höchstbetrag von 33,20 Euro vergütet.

Derzeit variieren die durchschnittlichen Fallwerte zwischen 20 Euro (wenn die Leistungen von Laborärzten erbracht werden) und 60 Euro (wenn sie in nicht-laborärztlichen Praxen durchgeführt werden). Entsprechende Abweichungen zwischen Labor- und Nichtlaborärzten vermutet die KBV über nahezu das gesamte Spektrum des Speziallabors. Vor diesem Hintergrund hat der Bewertungsausschuss die faktische Abschaffung der so genannten Selbstzuweisung ab dem Jahr 2014 vereinbart.

Von da an können Leistungen des EBM-Kapitels 32.3 nur von Fachärzten erbracht werden, wenn diese Leistungen zum Kern ihres Fachgebiets gehören. Nichtlaborärzte wären somit ab 2014 von der Erbringung von (Spezial-)Laborleistungen weitgehend ausgeschlossen.“

Gesamt-IgE und Spezifisches IgE

Das Gesamt-IgE wird weiterhin 4,60 € kosten. Das Spezifische IgE wird auf 7,10 € pro Allergen für die ersten

10 Allergene (bisher 7,70 €) und für 4,80 € (bisher 6,10 €) für das 11. bis 15. Allergen herabgesetzt werden.

Höchstwertregelung

Die Höchstwertregelung, die ab dem 1.1.2009 gilt, bedeutet, dass nur noch vier einzelne IgE-Bestimmungen pro

Behandlungsfall (d.h. Patient und Quartal) im Rahmen der allergologischen Diagnostik durchgeführt werden können.

Auswirkungen der Laborreform auf die Pädiatrische Allergologie

Durch die ohne Beteiligung der Berufsverbände und Fachgesellschaften zwischen der KBV und dem Spitzenverband der Krankenkassen im Stillen ausgehandelte Laborreform werden gravierende Veränderungen auf in Praxis oder Klinikambulanz tätige Kinder- und Jugendärzte zukommen.

Als ersten Bereich des „Speziallabors“ haben die Verhandlungspartner dabei die allergologische Diagnostik eingeschränkt. Die Höchstwertregelung bedeutet, dass auch bei Säuglingen und Kleinkindern pro Quartal nur noch folgende serologische Untersuchungen möglich sind:

- Bestimmung von 4 Einzelallergenen (7,10 € pro Test).

- Bestimmung von 20 deklarierten Einzelallergenen auf einem vorgefertigten Reagenzträger (33,20 €).

Besonders erschwert wird hierdurch die Diagnostik bei Säuglingen und Kleinkindern mit Atopischem Ekzem und Nahrungsmittelallergien, aber auch bei Kleinkindern mit mehreren Nahrungsmittel- und Inhalationsallergien.

Kommentar

Erneut stellt sich die Frage nach dem Selbstverständnis der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Als Vertretung aller Vertragsärzte würde man erwarten, dass seitens der KBV betroffene Berufsverbände wie der BVKJ oder Fachgesellschaften wie die GPA zu den entsprechenden Vorgesprächen (vor den Verhandlungen mit den Krankenkassen!) hinzugezogen würden. Nichts dergleichen ist geschehen! Zufälligerweise (?)

hat man sich mit dem allergologischen Kapitel wieder einmal einen Bereich ausgesucht, der besonders Kinder und Jugendliche betrifft. Über 40 Prozent aller Kinder in Deutschland sind Atopiker!

Während hier massive Einschnitte in unseren diagnostischen Möglichkeiten vollzogen werden, wird das Präsenzlabor in der allgemeinmedizin-internistisch-geriatrischen Praxis kräftig gefördert. D-Dimer, Quickwert und Glucosebestimmung werden jetzt besonders gut vergütet.

ÄDA, DGAKI und GPA haben in den vergangenen Wochen in gemeinsamen Stellungnahmen versucht, hier eine vernünftige (Neu-)Regelung in der Gebührenordnung des Labors zu erreichen (siehe die folgenden Seiten). Bislang leider erfolglos.

Dr. med. Frank Friedrichs
Kinderarztpraxis Laurensberg
Rathausstr. 10, 52072 Aachen
E-Mail: Frank.Friedrichs@t-online.de



Zum Jahreswechsel wird die allergologische Labordiagnostik durch eine Vereinbarung der KBV mit dem Spitzenverband der Krankenkassen massiv eingeschränkt.

Letzte Meldung kurz vor Redaktionsschluss

Aus gut unterrichteten Kreisen haben wir die bisher nicht schriftlich bestätigte Mitteilung erhalten, dass der Höchstbetrag für die allergologische Diagnostik auf 66,40 Euro gesteigert werden soll. Die GPA hat in einem Schreiben vom 2. September 2008 an die KBV nochmals deutlich gemacht, dass wir eine Aussetzung der Höchstbetragsregelung für Kinder unter sechs Jahren fordern.

Frank Friedrichs

Auszüge aus dem Schreiben der drei allergologischen Fachgesellschaften



Ärzteverband
Deutscher
Allergologen
e.V.



Gesellschaft für
Allergologie und
klinische Immuno-
logie e.V.



Gesellschaft für
Pädiatrische Allergo-
logie und Umwelt-
medizin e.V.

**An die
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Vorstandsvorsitzender
Herrn Dr. Andreas Köhler
Herbert-Lewin-Platz 2
10623 Berlin**

16.08.08

N/GKV-Spitzenverband, Stv. Vorsitzender, Herr Johann-Magnus von Stackelberg, Mittelstraße 51, 10117 Berlin
N/Bundesministerium für Gesundheit, Herr Franz Knieps, Leiter der Abteilung 2 – Gesundheitsversorgung, Krankenversicherung, Pflegeversicherung, Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
N/Deutscher Allergie- und Asthmabund, Frau Ingrid Voigtmann, Fliethstraße 114, 41061 Mönchengladbach
N/Deutscher Neurodermitis Bund e.V., Herr Thomas Schwennesen, Baumkamp 18, 22299 Hamburg

**Änderung des Bundesmantelvertrages Ärzte (BMV-Ä) sowie Änderung des Bundesmantelvertrages Ärzte/
Ersatzkassen (EKV) zur weiteren Umsetzung der Laborreform
Deutsches Ärzteblatt, Jg 105, Heft 31-32, 04.08.2008**

Sehr geehrter Herr Dr. Köhler,

die allergologischen Fachverbände nehmen mit großer Sorge die geplanten Veränderungen im Rahmen der Laborreform zur Kenntnis.

Die Labordiagnostik (Bestimmung von Gesamt-IgE sowie allergen-spezifischem IgE) stellt neben der Hauttestung und Provokationsdiagnostik die dritte notwendig Säule in der Diagnostik allergischer Erkrankungen dar. Der Stellenwert der in-vitro-Diagnostik ist gleichberechtigt mit anderen diagnostischen Verfahren und patientenindividuell sowie krankheitsorientiert einzusetzen.

Unzweifelhafte Stärken und Vorteile der in-vitro Testung gegenüber der Hauttestung sind die Standardisierung und Quantifizierung sowie Untersucherunabhängigkeit der Ergebnisse (Validität).

Der Zustand der Haut (Ekzem, Urticaria etc.) sowie die Einnahme von Medikamenten beeinflussen das Ergebnis nicht, somit universelle Einsatzmöglichkeit.

Die molekularbiologische Forschung der letzten Jahre hat einzig in der in-vitro-Diagnostik die Differenzierung in der Analyse vorangebracht (Major- und Minorallergene, rekombinante Allergene). Eine große Palette an Allergenen ist verfügbar, insbesondere zur Abklärung von komplexeren Inhalations-, Insekten- und Nahrungsmittelallergien. Gerade in der Nahrungsmittelallergiediagnostik schwindet die Palette verfügbarer Hauttestlösungen zunehmend aufgrund der Zulassungsaufgaben.

Bei Problemallergenen hat die in-vitro-Diagnostik kein Gefährdungspotenzial für die Patienten im Gegensatz zur Hauttestung! Wir verweisen hier auf den aktuellen Schriftverkehr.

Gerade bei Kindern bedeutet der Hauttest häufig eine Traumatisierung und erbringt ungenauere Ergebnisse. Aktuelle Daten [KiGGS-Studie 2006] zeigen bei Kindern im Alter von drei bis 17 Jahren Sensibilisierungsraten von 40 Prozent! Ein frühes Screening in vitro entdeckt den Allergiker von morgen rechtzeitig.

1. Reglementierung auf 33,20 EUR pro Behandlungsfall:

Das neue Konzept der Laborreform sieht im Bereich der Allergiediagnostik eine Restriktion auf einen Erstattungsbetrag von maximal 33,20 EUR im Behandlungsfall vor. Dies bedeutet neben der Bestimmung des Gesamt-IgE (EBM 32426) die Bestimmung von vier Einzelallergenen (32427).

Damit lässt sich eine halbwegs vernünftige Allergiediagnostik nicht realisieren!

Ein Screeningtest bei Allergieverdacht kann im negativen Fall hier sicher abgebildet werden. Aber viele Patienten benötigen eine differenzierte Analyse, die weit darüber hinaus geht. Eine strikte Reglementierung pro Behandlungsfall führt, vergleichbar der Problematik nicht parallel durchführbarer Prick- und Epikutantestungen (EBM 30110 und 30110) in einem Behandlungsfall, für Patienten zur unzumutbaren Prolongation der Diagnostik über mehrere Behandlungsquartale.

Unter der zugesagten Voraussetzung, dass ärztliche Leistungen ab dem 01.01.2009 auch bezahlt werden, würde ein Hautpricktest (EBM 3011) 64,75 EUR kosten, ein serologischer Test mit zehn Einzelallergenen dagegen 71,00 EUR. Lohnt diese Einsparung unter den aufgezeigten Vorteilen?

Natürlich hinterfragt man die Gründe der KBV für eine Reglementierung. Geäußert wird in diesem Zusammenhang u. a. die Problematik der Selbstzuweisung mit einer dreimal so hohen Laboranforderung wie der Durchschnitt. Bedeutet dies automatisch die Notwendigkeit zur Reglementierung?

(...)

Aus den uns vorliegenden Marktdaten des Verbandes der Diagnostica Industrie e.V. (VDGH) ist unter Berücksichtigung der epidemiologischen Situation mit drastischem Anstieg der allergischen Erkrankungen eine überproportionale Steigerung der Labor diagnostik kaum abzuleiten.

(...)

2. Verbot der Zuweisung von Laborleistungen an Nicht-Laborärzte:

Im Rahmen der Änderung des Bundesmantelvertrages Ärzte ist vorgesehen, dass ab 01.01.2014 zur Veranlassung von Laborleistungen nur an Fachärzte überwiesen werden kann, bei denen diese Leistungen zum Kern ihres Fachgebietes gehören.

Die allergologischen Fachgesellschaften gehen davon aus, beruhend auf der geltenden Weiterbildungsordnung, dass ein Facharzt mit Zusatzbezeichnung Allergologie und einer darüber hinaus gehenden Fachkunde Labor bzw. abgeschlossenen Prüfung über allergologische Labordiagnostik auch weiterhin auf Zuweisung allergologische Laboruntersuchungen bearbeiten und abrechnen kann. Ein Allergologe mit entsprechender Zusatzweiterbildung besitzt neben der technischen Kompetenz in der Bearbeitung von Proben auch die Kompetenz zur klinischen Interpretation der Befunde. Eine Fokussierung der Durchführung allergologischer Labordiagnostik auf Fachärzte für Labormedizin ist für die allergologischen Fachverbände nicht haltbar.

Sollte man hier möglicherweise Kopplungsgeschäfte (Kick-back-Modelle, s. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 31-32, 04.08.08, Seite A 1654) als Problem sehen, wie dies im Falle der Laborgemeinschaften bei Fachärzten für Labormedizin postuliert wurde, sind ureigenen innerärztliche Kontrollmechanismen auf der Ebene der KBV und nachgeordneter Instanzen gefordert.

Die allergologischen Fachverbände sehen die geplanten Beschneidungen als gravierenden Leistungsentzug zu Lasten gesetzlich versicherter Patienten und fordern eine Überarbeitung der geplanten Änderungen.

Gerne würden wir in dieser Angelegenheit wieder den Dialog mit Ihnen suchen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Wolfgang Czech
Präsident des Ärzteverbandes
Deutscher Allergologen e.V.

Prof. Dr. med. Claus Bachert
Präsident Deutsche Gesellschaft
für Allergologie und Klinische
Immunologie e.V.

Dr. med. Frank Friedrichs
Gesellschaft für
Pädiatrische Allergologie und
Umweltmedizin e.V.

7./8. November 2008 in Wesel

15. Jahrestagung der WAPPA



Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen,

wie können die Ausrichter einer Tagung besser ein Vorwort beginnen, als mit einem Faust-Zitat, somit frei nach Goethe:

Merkt was ihr wohl in deutschen Landen von unserer Unternehmung hofft? Wir wünschen sehr den Besuchern zu behagen!

Allein sie haben schrecklich viel gelesen. Wie machen wir's, dass alles frisch und neu und mit Bedeutung auch gefällig sei?

Besonders aber muss genug geschehn! Man kommt zu schau'n, man will das Beste sehn.

Die Hörer können wir nur durch Vielfalt zwingen, ein jeder sucht sich endlich selbst was aus. Wer vieles bringt, wird manchem etwas bringen; Und jeder geht zufrieden aus dem Haus.

Dies, liebe Teilnehmer der diesjährigen WAPPA-Tagung, wünschen sich die Ausrichter sehr! Wir freuen uns auf Ihr Kommen und hoffen auf eine erfolgreiche Veranstaltung.

Der Worte sind genug gewechselt, lasst uns nun endlich Taten sehn!

Andrea von Berg, Dietrich Berdel und Ernst Rietschel

Programm

Freitag, 7. November

- 10.00–13.30 Uhr **Vorsymposium**
- 1. Der allergologische Notfall
- 2. Der pneumologische Notfall
- 14.15 Uhr **Tagungsbeginn**
- 14.15 und 16.15 Uhr **Workshops, Seminare und Arbeitsgruppen**
- 1. Monitoring des Asthma bronchiale
- 2. Anaphylaxie
- 3. Neue Allergien
- 4. Funktionelle und psychogene Atemstörungen
- 5. Immunmodulation
- 18.00 Uhr **Mitgliederversammlung**
- 20.00 Uhr **Gesellschaftsabend**

- 10.00 Uhr Prävention durch Elimination
- a) Nutritive Prävention: Hydrolysate, Formula oder Stillen
- 11.00 Uhr b) Nutritive Prävention: Beikost
- 11.30 Uhr c) Prävention bei Inhalationsallergien
- 12.00 Uhr Zusammenfassung der Vorträge „Agenda 2020: Möglichkeiten und Grenzen der Prävention von Atopie und Asthma“
- 13.30 Uhr Kasuistiken
- Asthmathherapie im Kindes- und Jugendalter
- 14.00 Uhr Cromone
- 14.30 Uhr Stellenwert der Leukotrienrezeptorantagonisten in der Asthmathherapie
- 15.30 Uhr Inhalative Kortikosteroide: Therapie der 1. Wahl
- 16.00 Uhr Fixe Kombinationen: Pro und Contra
- 16.30 Uhr Maßnahmen zur Förderung der Compliance in der Asthmathherapie
- 17.00 Uhr Zusammenfassung

Samstag, 8. November

- 8.30 Uhr **Musik**
- Hauptvorträge**
- 9.15 Uhr Begrüßung
- Primäre Prävention atopischer Erkrankungen
- 9.30 Uhr Prävention durch Immunmodulation

- 9.15–12.30 Uhr **Parallelveranstaltung für Arzt-helferinnen und Kinderkrankenschwestern**
- Asthma bronchiale, Diagnostik und Therapie (inklusive eNO)

Organisatorische Hinweise

Tagungsleitung

Prof. Dr. med. Dietrich Berdel
Dr. med. Andrea von Berg
Marien-Hospital-Wesel
Pastor-Janßen-Str. 8–38, 46483 Wesel

Tagungsort

Welcome Hotel Wesel,
Rheinpromenade 10, 46487 Wesel

Kongressorganisation, Anmeldung

DI-TEXT Frank Digel, Butjadinger Str. 19,
26969 Butjadingen-Ruhwarden
Tel.: 04736-102534, Fax: 04736-102536
E-Mail: digel.f@t-online.de,
Web: www.di-text.de

Zertifizierung

Die Veranstaltung ist von der Ärztekammer Nordrhein mit insgesamt 12 Fortbildungspunkten zertifiziert.

Ergebnisse der umweltmedizinischen Befragung der Mitglieder der GPA

Innenraumbelastungen: Von geringer Bedeutung, aber großem Interesse?

Thomas Lob-Corzilius, Kinderhospital Osnabrück • Inga Wermuth, Netzwerk Kindergesundheit & Umwelt, München

Im Frühjahr 2008 erhielten alle Mitglieder der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) einen einseitigen Fragebogen. Dieser enthielt sechs Fragen zu umweltmedizinischen Aspekten in der kinder- und jugendärztlichen Praxis sowie je eine Frage zu gewünschten Fortbildungsthemen, vorhandenen Zusatzbezeichnungen und dem Interesse an einer Mitarbeit in der Arbeitsgruppe Umweltmedizin der GPA.

Von den knapp 2.000 Mitgliedern der GPA mit ihren vier Regionalgruppen (AGPAS, AP-PA, nappa und WAPPA) antworteten 281 Ärztinnen und Ärzte, was einem Rücklauf von 14 Prozent entspricht. Aufgrund der Rücklaufquote ist die Befragung nicht als repräsentativ anzusehen, erlaubt aber einen Einblick in den Informations- und Wissensstand der antwortenden Kolleginnen und Kollegen und erfasst deren Fortbildungswünsche zu zukünftigen umweltmedizinischen Themen. Die Ergebnisse der Befragung werden im Folgenden rein deskriptiv dargestellt.

Unter den 281 an der Befragung teilnehmenden Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzten befanden sich 99

Häufigkeit der Konfrontation mit umweltmedizinischen Problemen in der Praxis

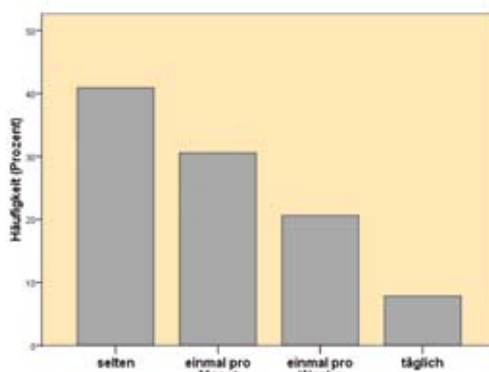


Abb. 1

Häufigkeit ärztlicher Bescheinigungen bei Schimmelpilzbefall in der Wohnung

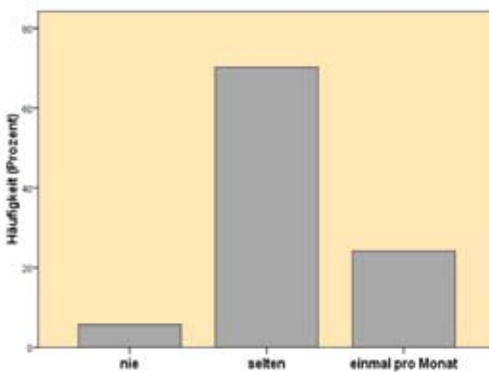


Abb. 2

(35%) mit der Zusatzbezeichnung Allergologie. 22 Teilnehmerinnen und Teilnehmer (8%) führten die Zusatzbezeichnung Umweltmedizin. Etwaige Doppelzusatzbezeichnungen wurden einzeln erfasst.

Auf die erste Frage, „**Wie oft werden Sie mit umweltmedizinischen Problemen in ihrer Praxis konfrontiert?**“, antworteten 41% mit „selten“, 31% mit „einmal pro Monat“, 20% mit einmal pro Woche und 8% mit täglich (Abb. 1).

Unter den Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit der Zusatzbezeichnung Umweltmedizin befassten sich 36% mindestens einmal pro Woche mit Umweltthemen – gegenüber 19% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer ohne diese Zusatzbezeichnung. Unter den Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit der Zusatzbezeichnung Allergologie wurden 26% mindestens einmal pro Woche bzw. 12% täglich mit umweltmedizinischen Fragestellungen konfrontiert, bei den Nicht-Allergologen waren es 18% bzw. 6%.

Auf die zweite Frage, „**Wie oft werden Sie gebeten, bei Schimmelpilzbefall der Wohnung ärztliche Bescheinigungen**

auszustellen?“, antworteten 70% der Befragten „selten“, 24% „einmal pro Monat“ und 6% „nie“ (Abb. 2). Hier gab es keine Besonderheiten in der Verteilung auf Ärztinnen und Ärzte mit oder ohne Zusatzbezeichnung. Offensichtlich ist das Schimmelpilzproblem doch nicht so drängend, wie in der umweltmedizinischen Diskussion häufig vermutet.

71% aller Befragten maßen bei der dritten Frage den **„Innenraumbelastungen, z. B. aus Anstrichen und Lösungsmitteln, für eine Allergie- und Asthmaentwicklung“** nur eine „geringe“ Bedeutung bei (Abb. 3), unter den Allergologen waren 72% dieser Ansicht, bei den Umweltmedizinern meinten dies sogar 76%.

Bei der vierten Frage, **„Welchen Einfluss hat die Klimaveränderung auf den Pollenflug und die damit einhergehende Entwicklung von allergischen Erkrankungen?“**, entschieden sich 71% aller Befragten für einen „großen“ Einfluss. (Abb. 4) Es konnte kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Kinder- und Jugendärztinnen bzw. -ärzten ohne Zusatzbezeichnung und den Allergologen bzw. Umweltmedizinern festgestellt werden.

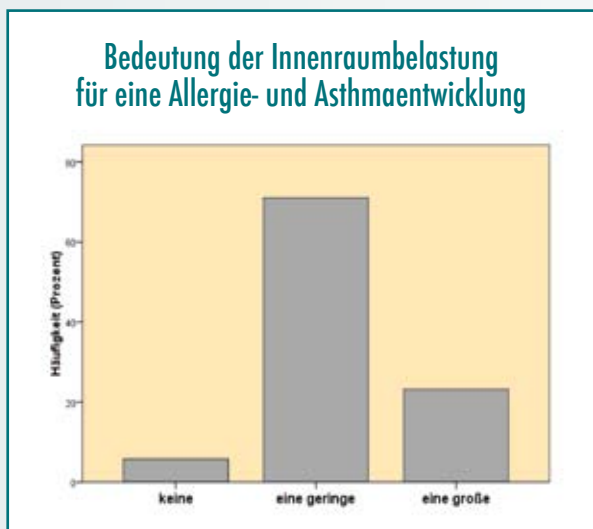


Abb. 3

Hinsichtlich Frage fünf, **„Was antworten Sie auf die mütterliche Frage, ob Sojamilchernaehrung im Säuglingsalter bedenkenlos möglich ist?“**, kam eine deutliche Mehrheit von 99% aller Befragten zu dem Urteil, dass diese als problematisch einzuschätzen sei. Unter den Allergologen bzw. Umweltmedizinern waren sogar 100% dieser Meinung, die auch der Stellungnahme des Bundesinstituts für Risikobewertung entspricht [1].

Bei der sechsten Frage, ob **„Metallvergiftungen (Hg, Pb, Cu) heute überhaupt noch relevant“** seien, war sich

eine Mehrheit darüber einig, dass dies ein seltenes Problem ist: 76% aller Befragten, 91% der Umweltmediziner und 81% der Allergologen antworteten in diesem Sinne. 19% aller Befragten gaben an, diese Frage nicht beantworten zu können (Abb. 5). Bei den Umweltmedizinern galt dies nur für 5%, unter den Allergologen konnten 13% keine Antwort geben. Hierzu sei auf die Artikel zu Kindergesundheit und Umwelt in dieser Zeitschrift verwiesen [2, 3].

Mittels einer Freitextantwort konnten die befragten Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte angeben, **„über welche Umwelt-**

themen Sie zukünftig informiert werden möchten“. Die Vielzahl der Antworten werden in einer Themenliste geordnet nach der Häufigkeit der Nennungen präsentiert:

1. Innenraumbelastung

- Indoor-Pollution mit welchem erhöhten Risiko
- Einfluss von Lacken in Kinder- und Schulzimmermöbeln
- Einfluss der Inhaltsstoffe von Spanplatten auf die Entwicklung von Asthma oder Husten
- Belastung von Textilien, Kuscheldecken, Teppichböden

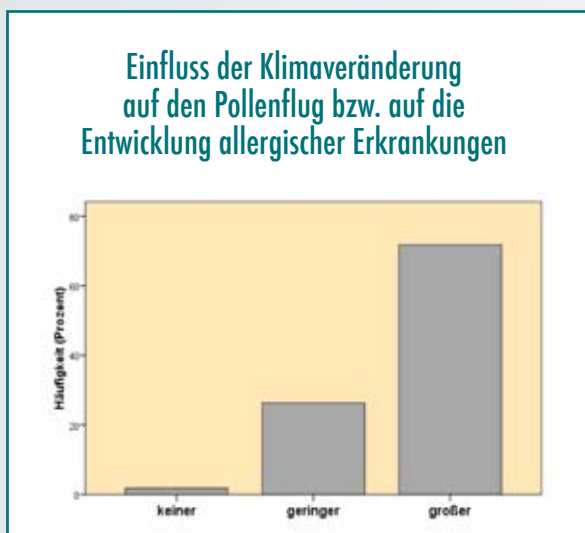


Abb. 4

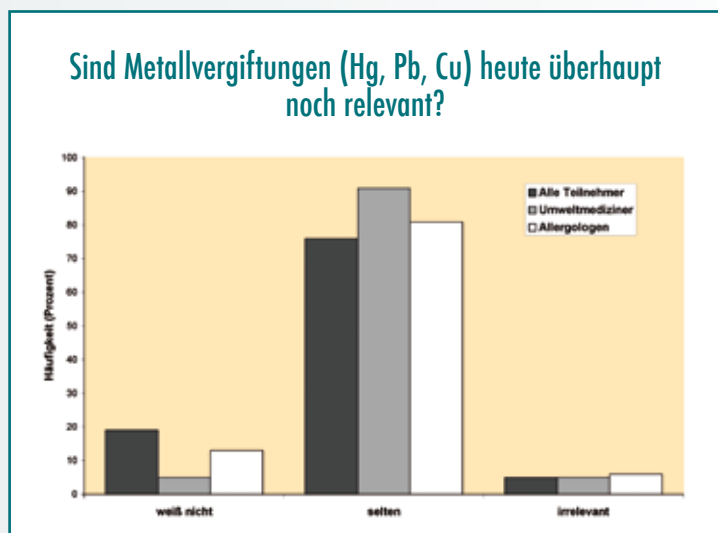


Abb. 5

- Verlässliche Innenraumluft- und Wohnraumanalyse

2. Feinstaub, Emissionen aus Verkehr und Heizung

- Zusammenhang zu Asthma und Atemwegsproblemen
- Auswirkungen von Dieselruß, Flug- und Autoabgasen
- Heizungssysteme allgemein, Pellet- und Holzöfen im Wohnzimmer und als Zentralheizung
- Belastung der Muttermilch

3. Allergene, Allergie

- Anamnesefragebogen,
- Neue Allergene, Innenraumallergene
- Zuverlässige Diagnostik einer Pilz-Allergie
- Kontaktallergien durch Kosmetika und Waschemulsion
- Chlorgas und Allergie

4. Klimaveränderung und allergische Erkrankungen

5. Verhaltensempfehlung bei Schimmelpilzbefall in der Wohnung

6. EMF-Strahlung, „Elektrosmog“ durch Handy, DECT, WLAN, Sendemasten

7. Umweltgifte und -belastungen

- Aus der Landwirtschaft (Pestizide, Ammoniak)
- Im häuslichen kindlichen Umfeld
- In Nahrungsmitteln und Nahrungsmittelzusätzen, genmanipuliertes Essen
- Im Wasser, Trinkwassergrenzwerte (besonders Babyflaschenzubereitung), Chlor, Legionellenprophylaxe
- Umwelttoxikologische Diagnostik und Differenzialdiagnostik
- Pragmatischer Fragebogen für Eltern bei umwelttoxikologischem Verdacht

8. Spielzeugbelastung und Schadstoffmessung

9. Auswirkung der Lärmbelastung auf die kindliche Gesundheit

10. Neue Studien zu Atomenergie, AKW und Krebsentwicklung bei Kindern

Danach sind die „top five“ Innenraumbelastung, Feinstaub, Allergene/Allergie, Klimaveränderung und Schimmel. Bis auf das Thema Feinstaub wurden alle Themen im Kurzfragebogen angesprochen. Daraus könnte einerseits der Schluss gezogen werden, dass viele Teilnehmerinnen und Teilnehmer durch die Beantwortung der Fragen auf den Fortbildungsbedarf zu diesem Themen aufmerksam gemacht wurden. Andererseits könnte aber auch eine Übereinstimmung der Initiatoren der Befragung mit den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten bezüglich relevanter umweltmedizinischer Themen die Ursache sein.

Etwas überraschend steht das umweltmedizinischen Thema Innenraumbelastung ganz oben; dies scheint einen gewissen Widerspruch zur Beantwortung der Frage 3 darzustellen, bei der die Mehrheit der Antwortenden meinte, dass Innenraumbelastungen nur einen eher geringen Einfluss auf die Asthma- und Allergieentwicklung haben. Offensichtlich gibt es hier noch Klärungsbedarf. In dieser Zeitschrift sind hierzu bereits Artikel erschienen [2, 3, 4].

Der Einfluss von Feinstaub und anderen Luftschadstoffen aus Verkehr und Heizung ist für einen Teil der Kolleginnen und Kollegen offenkundig ein wichtiges Umweltproblem, das durch die AG Umweltmedizin in der GPA weiter thematisiert werden sollte [siehe hierzu 5, 6].

Abschließend wurden die an der Befragung teilnehmenden Mitglieder der GPA nach ihrem „**Interesse an einer Mitarbeit in der Arbeitsgruppe Umweltmedizin in der GPA**“ befragt. 50 Kolleginnen und Kollegen bekundeten hierzu starkes Interesse. Die entsprechenden Ärztinnen und Ärzte wurden wie der Vorstand der GPA bereits über die Umfrageergebnisse informiert. Ferner wurden sie eingeladen, sich über die Website www.uminform.de der Kinder-

umwelt gGmbH in das Intranetforum „Päd-Umweltmedizin“ einzuloggen, um dort jederzeit an einem raschen elektronischen Informationsaustausch teilnehmen zu können. Auch weiteren interessierten Lesern steht diese Möglichkeit offen; sie werden gebeten, sich an den AG-Sprecher zu wenden

Zweimal jährlich werden sich jeweils zwei Vertreter der regionalen Arbeitsgemeinschaften mit dem Vorsitzenden der AG Umweltmedizin treffen und zwar jeweils im Winter zusammen mit den anderen Arbeitsgruppen der GPA und im Herbst im Rahmen des gemeinsamen Allergiekongresses von ÄDA, DGAKI und GPA. Einladungen dazu werden rechtzeitig versendet. Zudem sollen zukünftig im Rahmen der regionalen Jahrestagungen von AGPAS, APPA, nappa und WAPPA Treffen der regionalen AG Umweltmedizin organisiert werden.

*Dr. med. Thomas Lob-Corzilius
Sprecher der AG Umweltmedizin in der
GPA, Kinderhospital Osnabrück
Iburger Str. 187, 49082 Osnabrück
E-Mail: lob@kinderhospital.de*

*Inga Wermuth
Netzwerk Kindergesundheit & Umwelt
Bavariastr. 19, 80336 München*

Literatur

- [1] Bundesinstitut für Risikobewertung: Säuglingsernährung aus Sojamilch ist kein Ersatz für Sojamilchprodukte. Pädiatrische Allergologie 1/2008, 46
- [2] Lob-Corzilius T: Passivrauchen und Kindergesundheit. Pädiatrische Allergologie 2/2007, 34–35
- [3] Lob-Corzilius T: Neue Ergebnisse des Kinder-Umwelt-Surveys (KUS). Pädiatrische Allergologie 2/2008, 48–49
- [4] Grams H, Nds. Landesgesundheitsamt: Allergene und partikuläre Belastung in schulischen Innenräumen. Pädiatrische Allergologie 1/2008, 47
- [5] Heinrich J: Feinstaub und Allergien im Kindesalter. Pädiatrische Allergologie 3/2007, 40–42
- [6] Morgenstern V et al: Atopic Diseases, Allergic Sensitisation, and Exposure to Traffic-related Air Pollution in Children. Am J Respir Crit Care Med, 2008 Jun 15; 177 (12): 1331–7, 2008

Dr. Wolfgang Lässig feierte 65. Geburtstag



Dr. Wolfgang Lässig, Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA), feierte im August seinen 65. Geburtstag. Schriftleitung und Redaktion der

„Pädiatrischen Allergologie“ gratulieren herzlich! Aus Dresden stammend, hatte Wolfgang Lässig an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Medizin studiert und über den Stoffwechsel von Sorbitol promoviert. Der Facharzt für Kinderheilkunde war von 1989 bis 1991 Oberarzt der Kinderklinik am Bezirkskrankenhaus Halle (Saale) und von 1991 bis 2005 Chefarzt der Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau. Seit der Fusion seines Hauses mit der Kinderklinik des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara wirkt er dort als Chefarzt.

Dr. Lässig ist Vorstandsmitglied der GPA, Vorsitzender des Landesverbandes Sachsen-Anhalt des bvjk und Vorsitzender der Prüfungskommission Kinderheilkunde der Ärztekammer Sachsen-Anhalt. Neben der wissenschaftlichen Arbeit – aus seiner Feder stammen über 50 Veröffentlichungen – kennt Wolfgang Lässig aber noch eine weitere Leidenschaft: Die Malerei. So ist er auch Gründer der „Ars Medicorum Halensium“, die alljährlich einen weithin beachteten Ärztekalender hervorbringt.



Montelukast bremst Verschlechterung der Asthmasymptomatik zu Schulbeginn

Bei Kindern mit Asthma konnte das Risiko für eine Verschlechterung der Asthmasymptomatik im September durch eine Zugabe von Montelukast zur Langzeit-Asthmatherapie reduziert werden. In einer in der Fachzeitschrift „Pediatrics“ veröffentlichten Studie [1] führte eine Behandlung mit Montelukast im Vergleich zu Placebo zu einer Halbierung der Anzahl der Tage mit verstärkter Asthmasymptomatik und zu einer Reduktion der außerplanmäßigen Arztbesuche auf ein Viertel.

In Ländern wie Kanada und den USA, in denen die Schule nach den Sommerferien landesweit für alle Kinder am selben Tag beginnt, wird alljährlich eine auffällige Häufung von Asthmaanfällen nach der Rückkehr der Kinder in die Schule beobachtet. In Kanada erreicht diese so genannte „September-Epidemie“ etwa 18 Tage nach Schulbeginn ihren Höhepunkt. Bis zu einem Viertel aller Krankenhauseinweisungen von Kindern wegen Asthmas sind im September zu verzeichnen. Als Ursachen für diese erhöhte Anfälligkeit werden neben schlechterer Compliance während der Sommerferien, vermehrter Exposition von Umweltallergenen sowie dem Stress bei Schulbeginn insbesondere die verstärkte Exposition gegenüber viralen Atemwegserregern vermutet.

Der Leukotrien-Antagonist Montelukast (SINGULAIR®) hat sich hier als effektiv erwiesen. Eine Arbeitsgruppe um Neil Johnston aus Hamilton/Kanada prüfte in der vorliegenden Studie bei Kindern mit Asthma und virusinduzierten Asthma-Exazerbationen in der Anamnese den Effekt einer Montelukast-Gabe zu-

sätzlich zur bestehenden Therapie. 90 Prozent der insgesamt 194 Kinder waren auf inhalative Steroide eingestellt, 30 Prozent nahmen lang wirksame Beta-Mimetika in Kombination mit inhalativen Steroiden ein. Ab Anfang September erhielten die Kinder zusätzlich einmal täglich Montelukast (n=98), altersentsprechend dosiert, oder Placebo (n=96). In einem Asthmatabuch wurde jeden Abend erfasst, ob die Kinder am jeweiligen Tag eine Verschlechterung ihrer Asthmasymptomatik erfuhren oder stabil blieben.

Unter der Behandlung mit Montelukast wurde im Durchschnitt an 3,9 Tagen eine Verschlechterung der Asthmasymptomatik berichtet, unter Placebo dagegen an 8,3 Tagen (p < 0,02). Dies entsprach einer Reduktion der Beschwerdetage um 53 Prozent. Die Zahl der außerplanmäßigen Arztbesuche konnte durch Montelukast um 78 Prozent reduziert werden (p = 0,011). Außerdem benötigten die Kinder in der Montelukast-Gruppe seltener kurz wirksame Beta-Mimetika (p = 0,05).

Durch die zusätzliche Gabe von Montelukast für die begrenzte Zeit von sechs Wochen nach Schulbeginn konnte in dieser Hochrisikoperiode bei Kindern, die bereits Steroide bekamen, eine wesentliche Reduktion der Asthma-Morbidität sowie der notwendigen medizinischen Interventionen erzielt werden, so das Fazit der Autoren.

[1] Johnston NW et al: Attenuation of the September Epidemic of Asthma Exacerbations in Children: A Randomized, Controlled Trial of Montelukast Added to Usual Therapy. Pediatrics 2007; 120 (3): e702–e712

Fortbildungen

Neurodermitisakademie Erlangen

Zertifizierung zum Neurodermitistrainer
nach dem Schulungscurriculum der
AG Neurodermitisschulung (AGNES)

Block Ia: 15./16.11.2008

Block Ib: 24./25.1.2009

Block II: später angegliederte zehnstündige
Hospitalation, Supervision

Leitung: Dipl.Psych. Heidrun Kling, Prof. Dr.
Manigé Fartasch

Auskunft und Anmeldung: Andrea Straßer,
Neurodermitisakademie Erlangen an der
Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen,
Hartmannstr. 14, 91052 Erlangen,
Tel. 09131-853 38 50 (vormittags),
E-Mail: Andrea.Strasser@uk-erlangen.de,
Web: www.hautklinik.uk-erlangen.de



Aus ALK-SCHERAX wurde ALK-Abelló

Der schleswig-holsteinische Arzneimittelhersteller ALK-SCHERAX präsentiert sich seit 1. September mit neuem Design und neuem Namen: ALK-Abelló. Das Unternehmen übernimmt damit den Namen des dänischen Mutterkonzerns und unterstreicht so die länderübergreifende Zusammenarbeit der internationalen ALK-Gruppe.

Seit 1980 prägt ALK-SCHERAX die Allergietherapie in Deutschland. Wichtige Meilensteine des Unternehmens waren die Einführung der ALK-depot SQ Allergen-Präparate im Jahr 1988 und der weltweit ersten Impfstoffe für Gräser- und Roggenpollen-Allergiker im Jahr 2006. Darüber hinaus werden alle

anderen Formen der kausalen spezifischen Immuntherapie angeboten: Molekular standardisierte Impfstoffe für die sublinguale Tropfen- und die klassische subkutane Immuntherapie. Produkte für die spezifische Diagnose von Typ-I-Allergien – Pricktestung, Intrakutantestung, nasale und bronchiale Provokation – komplettieren das Unternehmens-Portfolio.

Der neue Name und das neue Design sind seit kurzem auf allen Unternehmensmaterialien von ALK-Abelló zu finden. Eine neue Unternehmensbrochure und ein überarbeiteter Internetauftritt (www.alk-abello.de) runden das neue Erscheinungsbild des Arzneimittelherstellers ab.



Airsonett Airshower gewinnt Wettbewerb der Landesregierung von Nordrhein-Westfalen

Der Wettbewerb „Med in NRW – Innovative Gesundheitswirtschaft“ ist mit 235 eingereichten Beiträgen der größte Wettbewerb der Landesregierung. Zu den 33 Gewinnern, die von der unabhängigen und international besetzten Jury für förderwürdig erachtet wurden, zählt das Verbundprojekt des Forschungsinstituts an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Marien-Hospitals Wesel (Prof. Dr. Dietrich Berdel, Dr. Andrea von Berg) und der Firma Airsonett Deutschland GmbH in Ennepetal: „Praxisrelevante



Der Airsonett Airshower.

Weiterentwicklung eines unterstützenden Hilfsmittels (Airsonett Airshower) für die vorbeugende Behandlung bei perennialem allergischen Asthma bronchiale auf Basis einer prospektiven randomisierten, doppelblinden klinischen Studie.“

Der Airsonett Airshower ist ein nicht-pharmazeutisches Hilfsmittel, das als begleitende Maßnahme bei der Behandlung von allergischem Asthma und allergischer Rhinitis eingesetzt wird. Das Gerät bringt während des Schlafs leicht gekühlte,

partikelgereinigte Luft mittels eines laminaren Luftstroms direkt in die Atemzone des Nutzers. Für den Allergiker bedeutet dies, dass er unter dem Gerät Luft einatmet, die frei ist von Partikeln wie Tierhaaren, Schimmelpilzsporen und Hausstaubmilbenallergenen. Eine Pilotstudie bei Patienten mit allergischem Asthma zeigte, dass diese Behandlung zu einer Reduktion der Atemwegsentszündung und des Medikamentenkonsums und somit zu einer besseren Lebensqualität führt.

In den nächsten fünf Jahren stehen den Gewinnern des Wettbewerbs jetzt Fördergelder aus Mitteln der EU, des Landes, der Kommunen und privater Partner für die Durchführung ihrer Projekte zur Verfügung.

www.ateminfo.de: Das neue Atemwegsportal von Astellas

Damit sich Patienten, Angehörige und Fachpersonal schnell und umfassend über Asthma, COPD und andere Erkrankungen der Atemwege informieren können, hat Astellas das Internetportal www.ateminfo.de ins Leben gerufen. Das Angebot gliedert sich dabei in einen offenen Bereich für Patienten und Angehörige und einen geschlossenen Bereich für Ärzte.

Der offene Bereich ist übersichtlich in Rubriken wie „Wissen“, „Besser Leben“ und „Service“ gegliedert. Unter „Wissen“ finden sich umfassende Informationen zu den Krankheitsbildern und zum Umgang mit der Erkrankung. In „Besser Leben“ werden z.B. die Betreuung asthmakrankter Kinder und besondere Lebenssituationen wie Schwangerschaft bei Asthma beschrieben. Der Servicebereich bietet umfangreiche Downloadangebote wie Gebrauchsanleitungen für die wichtigsten Inhalationsgeräte.

Fachkreise finden im geschlossenen Bereich weiterführende Informationen wie aktuelle Leitlinien, Therapie-Stufenpläne und Service-Materialien für Asthaschulungen. Außerdem können Informationen zu den Produkten der Atemwegslinie von Astellas abgerufen werden.



Die „Nachrichten aus der Industrie“ spiegeln nicht unbedingt die Meinung von Redaktion und Schriftleitung wider.

MMW-Arzneimittelpreis für alle Präparate mit SQ-Allergenen

Der MMW-Arzneimittelpreis 2008 geht an die SQ-Allergene der ALK-Abelló Arzneimittel GmbH. Der Preis zeichnet einen Klassiker der Pharmakotherapie aus, der die Behandlung in einer wichtigen Indikation nachhaltig verändert hat und durch therapiebegleitende Forschung „jung“ geblieben ist, so dass entweder neue Indikationen erschlossen oder die Galenik nachhaltig verbessert wurden.

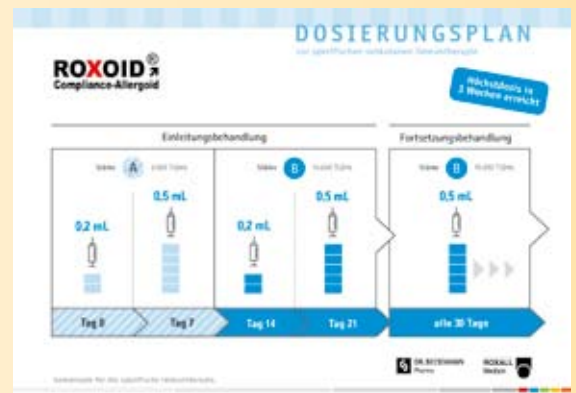
Der MMW-Arzneimittelpreis geht an alle ALK-Abelló-Präparate mit SQ-Allergenen: ALK-SQ®,

ALK7® und GRAZAX®. Die wichtigsten SQ-Allergenpräparate sind als Fertigarzneimittel zugelassen und werden ständig vom Paul-Ehrlich-Institut auf ihre standardisierte Qualität überprüft. Erst kürzlich erhielten zehn Präparate mit SQ-Allergenen von ALK-Abelló als erste zugelassene SIT-Präparate die Indikation zur Prävention von allergischem Asthma bronchiale (ALK-depot SQ Baum-, Gräser- und Roggenpollenpräparate) und zur Prävention von Neusensibilisierungen (ALK-depot SQ Milbenpräparate).

ROXOID®: Schnell wirksame SIT für Kinder

Für den Erfolg einer spezifischen Immuntherapie ist neben einer guten Wirksamkeit und Sicherheit auch die Patienten-Compliance von entscheidender Bedeutung. Letztere wird durch eine kurze Einleitungsphase begünstigt. ROXOID® (ROXALL Medizin/Dr. Beckmann Pharma) ermöglicht das Erreichen der Erhaltungsdosis mit vier Injektionen bereits nach drei Wochen bei einem maximalen Injektionsvolumen von 0,5 ml.

In einer groß angelegten multizentrischen Kohortenstudie mit 152 Kindern im Alter von 5 bis 17 Jahren konnte mit ROXOID® eine gute Wirksamkeit, Sicherheit und hohe Patientencompliance gezeigt werden. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt. Es wurden Extrakte der häufigsten Allergene wie Gräser- und Baumpollen sowie Milben eingesetzt. Das Sicherheitsprofil war überzeugend: Von rund 1.600 Injektionen wurden 96 Prozent gut vertragen. Es traten keine schweren Nebenreaktionen auf. Bereits in der ersten Pollenflugsaison nach Therapiebeginn wurden die allergischen Symptome wie Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma signifikant reduziert.



Mehr als 82 Prozent der Kinder erfuhren bereits zu diesem frühen Erhebungszeitpunkt eine deutliche Besserung ihrer Allergiebeschwerden. ROXOID® ist für ein breites Allergenspektrum erhältlich (Pollen, Milben, Schimmelpilze, Katzenepithelien) und ermöglicht wegen seiner guten Verträglichkeit auch die sichere Behandlung von hochgradig sensibilisierten Kindern. ROXALL Medizin und Dr. Beckmann Pharma bieten zudem einen umfangreichen Service für pädiatrische Praxen und Kliniken an.

Arzneimittelallergie

Liebe Eltern,

neben erwünschten Wirkungen können Arzneimittel leider auch unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Etwa fünf bis zehn Prozent aller unerwünschten Reaktionen auf Arzneimittel sind allergischer Natur. Bei Kindern und Jugendlichen rufen Hautausschläge im Zusammenhang mit der Einnahme eines Antibiotikums am häufigsten den Verdacht auf eine Medikamentenallergie hervor. Dieser Ratgeber möchte Ihnen Informationen zu den verschiedenen Symptomen, den Ursachen und der Behandlung einer Arzneimittelallergie geben.

Arzneimittelunverträglichkeit

Der Begriff Arzneimittelunverträglichkeit umfasst sämtliche unerwünschten Reaktionen auf Arzneimittel allergischer und nichtallergischer Natur. Dahinter verbirgt sich eine Vielzahl verschiedener Symptome und Ursachen, die unterschiedliche diagnostische Schritte und Behandlungen erfordern. Als erste praktische Einteilung hat sich die Unterscheidung vorhersehbarer von unvorhersehbaren Reaktionen bewährt.

Vorhersehbare Reaktionen

Vorhersehbare Reaktionen auf Arzneimittel treten bei ansonsten gesunden Patienten auf. Sie sind von der Dosis des Medikaments abhängig und durch bekannte Arzneimittelwirkungen zu erklären. Medikamente haben ein therapeutisches Fenster: Eine zu niedrige Dosis hat keine Wirkung, eine zu hohe Dosis kann neben erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Zu den vorhersehbaren Reaktionen gehören:

- **Überdosierungen:** z. B. Magen-

schmerzen nach der Einnahme von Schmerzmitteln wie Aspirin.

- **Nebenwirkungen:** z. B. Zittern (Tremor) nach der Inhalation von bronchialerweiternden Medikamenten wie Salbutamol (harmlos).
- **Wechselwirkungen (= Interaktionen):** Durch die gleichzeitige Gabe zweier Medikamente können sich die Blutspiegel der einzelnen Medikamente verändern und sich Wirkungen verstärken oder abschwächen (z. B. bei der Einnahme verschiedener Antiepileptika).

Diese und andere unerwünschten Wirkungen sind ausführlich mit den zu erwartenden Häufigkeiten auf dem Beipackzettel angegeben.

Unvorhersehbare Reaktionen (= Überempfindlichkeitsreaktionen)

Unvorhersehbare Überempfindlichkeitsreaktionen treten nur bei besonders dazu veranlagten Personen auf. Sie sind von der Dosis unabhängig und nicht durch die normale pharmakologische Wirkung des Medikaments zu erklären. Dazu zählen:

- **Allergien:** Eine Medikamentenallergie wird durch eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems auf das Medikament selbst oder ein im Körper entstandenes Stoffwechselprodukt des Medikaments verursacht. An dieser Reaktion sind meist Allergie-Antikörper gegen das Arzneimittel oder spezialisierte weiße Blutkörperchen (Lymphozyten) beteiligt. Voraussetzung ist eine allergische Reaktionsbereitschaft des Körpers. Am häufigsten kommen allergische Reaktionen auf Antibiotika,

Antiepileptika und Narkosemittel vor, z. B. die Penicillinallergie vom Soforttyp mit Hautausschlag, Atemnot und Kreislaufchock (= Anaphylaxie). Eine solche anaphylaktische Reaktion kann lebensbedrohlich werden, ist bei Kindern aber zum Glück selten.

- **Intoleranzen:** Die Symptome können einer allergischen Reaktion ähneln, ohne dass sich jedoch eine überschießende Reaktion des Immunsystems feststellen lässt. Beispiele sind die pseudoallergische Reaktion auf Röntgenkontrastmittel oder das Auftreten von Asthmaanfällen nach der Einnahme von Aspirin und verwandten Schmerzmitteln in normaler Dosierung (= Analgetika-Intoleranz). Asthmapatienten sollten daher möglichst kein Aspirin verwenden.

Symptome bei Überempfindlichkeitsreaktionen

Eine Medikamentenüberempfindlichkeit kann sich unabhängig vom auslösenden Mechanismus prinzipiell an allen Organen abspielen. Besonders häufig betroffen ist die Haut in Form von Hautausschlägen unterschiedlichster Form und Ausdehnung. Bei schweren Allgemeinreaktionen reagieren auch die Bronchien und das Kreislaufsystem in Form von Atemnot und Kreislaufkollaps mit. Selten kommt es zu einem Abbau von roten Blutkörperchen bzw. Blutplättchen oder zu an-



haltendem Fieber, das erst verschwindet, wenn das Medikament abgesetzt wird (Medikamentenfieber). Daneben können spezielle Überempfindlichkeitsreaktionen an Lunge, Leber und Niere ablaufen.

Arzneimittelbedingte Hautausschläge

Der Amoxicillinausschlag

Der Amoxicillinausschlag ist einer der häufigsten medikamentenbedingten Hautausschläge im Kindesalter. Er tritt bei etwa fünf bis zehn Prozent der Personen auf, die dieses Breitspektrumpenicillin einnehmen. Bei Patienten mit Pfeifferschem Drüsenfieber (= infektiöse Mononukleose), die Amoxicillin bekommen, zeigt er sich sogar in einer Häufigkeit von bis zu 90 Prozent. Er äußert sich meist in roten Flecken und kleinen roten Knötchen, die in der Regel erst gegen Ende der ersten Behandlungswoche oder später auftreten und sich auf den gesamten Körper ausdehnen können. Der Amoxicillinausschlag kann zwar eindrucksvoll aussehen und jucken, ist aber nicht gefährlich. Er entsteht durch das Zusammenspiel zwischen unterschiedlichen Infektionserregern und dem Medikament. Die Diagnose wird durch die Vorgeschichte, den körperlichen Untersuchungsbefund und den Krankheitsverlauf gestellt. Da es sich um keine echte Allergie handelt, gibt es keinen zuverlässigen Haut- oder Bluttest zur Diagnose-sicherung.

Welche Arzneimittelausschläge sind gefährlich?

Auch bei anderen Antibiotika treten immer wieder Hautausschläge auf, sodass entschieden werden muss, ob eine echte Allergie, eine gleichzeitig bestehende Virusinfektion oder das Zusammenwirken von Virusinfektion und Antibiotikum ursächlich ist. Hautausschläge durch Medikamente gegen Krampfanfälle sind meist ernster Natur. Immer wenn neben Hauterscheinungen auch Symptome an anderen Organen wie Atemnot oder Kreislaufschwäche oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes auftauchen, sollten Sie rasch ärztliche Hilfe in

Anspruch nehmen. Ebenso wenn sich an der Haut oder den Schleimhäuten Blasen bilden.

Abklärung

Eine gründliche Abklärung ist wichtig, da eine nicht erkannte Arzneimittelüberempfindlichkeit bei erneuter Gabe zu schweren Reaktionen führen kann, oder aber eine falsche Verdachtsdiagnose zu einer ungerechtfertigten Einschränkung der Therapiemöglichkeiten führt. Letzteres ist häufig bei der Verdachtsdiagnose „Penicillinallergie“ der Fall.

Die Diagnosestellung erfolgt in folgenden Schritten:

■ Anamnese und körperliche Untersuchung

Der erste und wichtigste Schritt ist eine gründliche Anamnese, welche die allgemeine Vorgeschichte, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Reaktion angewandten Arzneimittel (Wirkstoff und Handelsname), die Art, den Verlauf und die Therapie der Reaktion und weitere erhobene Befunde umfasst. Es folgt eine gründliche Ganzkörperuntersuchung.

■ Haut- und Bluttests

Zuverlässige Haut- und Bluttests zur Abklärung allergischer Reaktionen gibt es nur für einige wenige Medikamente wie Penicillin. Ein Problem besteht darin, dass nur bei echten allergischen Sofortreaktionen Allergieantikörper vom IgE-Typ gebildet werden. Eine zweite Schwierigkeit ist, dass oft nicht die Ursprungssubstanz für die Unverträglichkeitsreaktion verantwortlich ist, sondern Ab- und Umbauprodukte des Medikaments, die erst im Körper entstehen. Bei speziellen Fragestellungen können auch weiße Blutkörperchen im Labor mit dem Medikament in Kontakt gebracht und die Aktivierung dieser Zellen oder die Freisetzung von Histamin und anderer Mittlersubstanzen der allergischen Reaktion untersucht werden (Basophilen-Aktivierungstest, Histamin-Freisetzungstest).

■ Provokationstests

In vielen Fällen bleibt zur Klärung

nur ein Provokationstest mit dem angeschuldigten Medikament. Hierbei erhält der Patient unter sorgfältiger Überwachung, die in der Regel einen stationären Aufenthalt erfordert, das angeschuldigte Medikament in ansteigernder Dosierung. Insbesondere Intoleranzreaktionen können nur durch einen Provokationstest abgeklärt werden, da bei dieser Reaktionsform mit den üblichen Untersuchungsmethoden (Hauttests, Labordiagnostik) keine Überempfindlichkeit des Immunsystems gegenüber den angeschuldigten Arzneimitteln nachgewiesen werden kann. Der Einsatz von Provokationstests ist allerdings vor allem bei schweren Reaktionen in der Vorgeschichte gut zu überlegen und darf dann nur unter optimaler Überwachung und Behandlungsmöglichkeit durchgeführt werden.

Therapie

■ Auslöser meiden

Das auslösende Arzneimittel sowie eventuell chemisch verwandte Substanzen müssen streng gemieden werden.

■ Allergiepass mitführen

Der Betroffene erhält einen Allergiepass, den er bei jeder Behandlung, vor allem bei einem fremden Arzt, unbedingt vorlegen muss.

■ Medikamente

Bei einem Medikamentenausschlag kann in leichten Fällen ein Antihistaminikum (z. B. Cetirizin, Fenistil®) gegeben werden, in schwereren Fällen ist eine Kortisongabe notwendig. Bei bedrohlichen Allgemeinreaktionen wie Asthmaanfall oder Kreislaufchock (Anaphylaxie) ist eine Notfalltherapie mit bronchialerweiternden und den Kreislauf stabilisierenden Medikamenten (Adrenalin) erforderlich.

*Dr. med. Peter J. Fischer
Kinder- und Jugendarzt
Allergologie · Kinderpneumologie ·
Umweltmedizin
Mühlbergle 11
73525 Schwäbisch Gmünd*

„Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation“ gegründet

Wie eine neue englische Studie belegt, bewirkt die Schulung von Patienten und Angehörigen den besten Schutz vor erneuten anaphylaktischen Reaktionen [Clark AT, JACI 2008]. Erfahrene Praktiker bestätigen zudem, dass die Eltern betroffener Kinder starkes Interesse an qualifizierter Beratung und Schulung über Anaphylaxie haben.

Am 30. Juli 2008 hat sich nun in München der Verein AGATE (Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation) gegründet, der sich die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der Anaphylaxie zum Ziel gesetzt hat und die Konzeption und Durchführung von Patientenschulungen in diesem Bereich unterstützen will. Keimzelle des Vereins war die Arbeitsgruppe AGATE, in der sich seit zwei Jahren medizinische Fachgesellschaften, Patientenvereinigungen, Ernährungsberater, Notfallmediziner, Psychologen u.a.m. unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Johannes Ring zusammengeschlossen hatten. Zu den ersten Aufgaben von AGATE gehört die Erstellung umfangreicher Trainingsmaterialien und Schulungsfolien zum Thema Anaphylaxie. Entsprechende Pilotstudien haben bereits in Aachen (Kinderarztpraxis laurenberg), Berlin (Charité) und München (TU und LMU) stattgefunden. Auch wurden schon erste Verhandlungen mit



Der Vorstand der neuen Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation.

den Krankenkassen aufgenommen. Darüber hinaus wird es eine Studie zur Wirksamkeit von Anaphylaxie-Schulungen für Erwachsene bzw. betroffene Familien geben.

Vorsitzender des neuen Vereins AGATE ist Prof. Dr. Dr. Johannes Ring aus München. Als Stellvertretende Vorsitzende amtierende Prof. Dr. Margitta Worm und Dr. Kirsten Beyer, beide aus Berlin. Schatzmeister ist PD Dr. Knut Brockow aus München, Schriftführerin Sabine Schnadt aus Köln. Zu Beisitzern gewählt wurden: Dr. Alexander Dorsch, München, Dr. Frank Friedrichs, Aachen, Dipl.-Psych. Norbert Gebert, Röntgental, Prof. Dr. Uwe Gieler, Gießen, Prof. Dr. Ludger Klimek, Wiesbaden, und Dr. Imke Reese, München.

Allergopharma Award 2008 für Dr. Georgina Xanthou-Tsingoglou

Bereits zum achten Mal wurde in diesem Jahr der Allergopharma Award für hervorragende Forschungsarbeiten auf dem Gebiet allergischer Entzündungen und allergenspezifischer Immuntherapie verliehen. Im Rahmen des 27. Kongresses der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) in Barcelona konnte Dr. Georgina Xanthou-Tsingoglou, Athen, die mit 10.000 Euro dotierte Auszeichnung entgegennehmen.

Als Assistenz-Professorin an der Biomedical Research Foundation in Athen beschäftigt sich Dr.

Xanthou-Tsingoglou aktuell mit der Rolle von Cytokinen, speziell von Osteopontin und Activin-A, und deren Rolle bei der Induktion und Regulation von T-Helfer-Lymphozyten, insbesondere bei der gestörten Regulation bei Autoimmunerkrankungen und Allergien. Den Allergopharma Award erhielt sie aufgrund einer Publikation in „Nature“, in der sie zeigte, dass Osteopontin durch Regulation von T-Helferzellen und Subpopulationen von Dendritischen Zellen eine wichtige Rolle bei der Allergie spielt.



Laudator Prof. Dr. Ulrich Wahn, Lars Ingemann von Allergopharma und EAACI-Präsident Prof. Dr. Roy Gerth van Wijk (von links) überreichen den Allergopharma Award 2008 an Dr. Georgina Xanthou-Tsingoglou.

Bitte E-Mail-Adressen melden!

Wir bitten alle Mitglieder, der GPA-Geschäftsstelle in Aachen ihre E-Mail-Adresse mitzuteilen. Die GPA beabsichtigt, wichtige Mitteilungen künftig vor allem via E-Mail zu verschicken. Die Mitglieder können damit schnell, unkompliziert und ohne großen Kostenaufwand über Neuigkeiten, aktuelle Entwicklungen und Termine informiert werden. Bitte schicken Sie deshalb eine E-Mail mit Ihren Kontaktdaten an die Adresse **gpa.ev@t-online.de**

GlaxoSmithKline-Forschungsstipendium

Bis zum 7. Dezember 2008 haben junge Wissenschaftler erneut die Chance, sich für das mit 10.000 Euro ausgestattete und von GlaxoSmithKline, München, gestiftete Forschungsstipendium für Atemwegserkrankungen zu bewerben. Mit diesem Stipendium möchte GlaxoSmithKline zusammen mit der Deutschen Atemwegsliga den wissenschaftlichen Nachwuchs in der Pneumologie fördern. Die Bewerbungsunterlagen (Wissenschaftlicher Lebenslauf, eine Beschreibung des Projekts von maximal fünf DIN-A4-Seiten, eine Aufstellung der Projektkosten sowie eine Bestätigung des Klinik-/Institutsleiters, dass die für die Durchführung des Forschungsvorhabens notwendigen Voraussetzungen erfüllt sind) nimmt die Geschäftsstelle der Deutschen Atemwegsliga, Im Prinzenpalais, Burgstraße, 33175 Bad Lippspringe, entgegen. Da mit dem Stipendium eine Person gefördert werden soll, dürfen die Sachkosten höchstens die Hälfte der gesamten Projektkosten betragen. Teilnahmeberechtigt sind approbierte Ärzte bzw. junge Wissenschaftler mit einer vergleichbaren naturwissenschaftlichen Qualifikation, z.B. Pharmazeuten oder Biochemiker. Die Altersgrenze liegt bei 35 Jahren. Die Stipendiaten müssen einer Klinik oder einem Institut in Deutschland angehören und dürfen für das entsprechende Vorhaben nicht bereits durch eine andere Institution gefördert werden. Die eingereichten Projektvorschläge sollten einen klinischen Bezug haben. Über die Vergabe des Stipendiums entscheidet nach Ablauf der Einreichungsfrist ein wissenschaftlicher Beirat. Weitere Auskünfte gibt Dr. Uta Butt, Tel.: 0 27 32-76 94 70, E-Mail: Atemwegsliga.U.Butt@t-online.de

IN DEUTSCHLAND

Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der APPA

10./11. Oktober 2008, Wörlitz

Leitung: Dr. Wolfgang Lässig, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Halle/Saale
Information und Anmeldung: Dr. Antje Nordwig, Städt. Krankenhaus Dresden-Neustadt, Industriestr. 40, 01129 Dresden, Tel.: 0351-85 62 502, Fax: 0351-85 62 500, E-Mail: antje.nordwig@gmx.de oder Intercom Dresden GmbH, Silke Wolf, Tel.: 0351-463 347 61, E-Mail: swolf@intercom.de

22. Jahrestagung der AGPAS, gemeinsam mit der 7. Jahrestagung der AG Asthmaschulung Süd (AGASS) und der AG Neurodermitisschulung Süd (AGNESS)

17./18. Oktober 2008, Freiburg i. Br.

Leitung: Prof. Dr. Matthias Kopp, Prof. Dr. Johannes Forster, Freiburg i. Br.
Information: Wurms & Partner PR GmbH, Bernrieder Str. 4, 82327 Tutzing, Tel. 08158-9967-0, Fax 08158-9967-29, E-Mail: info@wurms-pr.de, Web: www.wurms-pr.de/agpas-2008

Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der WAPPA

18./19. Oktober 2008, Koblenz

Leitung: Bernd Mischo, Neunkirchen
Information: DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Straße 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel.: 04736-102 534, Fax: 04736-102 536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www1.di-text.de

nappa-Seminar Hypo sensibilisierungskurs

31. Oktober/1. November 2008, Kiel

Leitung: Dr. Uwe Budelsdorf, Dr. Tobias Ankermann, Kiel
Information: DI-Text (siehe oben)

Seminar „Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung“ für Kinderärztinnen und Kinderärzte

31. Oktober/1. November 2008, Kremmen bei Berlin

Leitung: Prof. Dr. Bodo Niggemann, Berlin
Information: DI-Text (siehe oben)

Landesverbandstagung des Landesverbandes Niedersachsen des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte e.V. (bvkj)

1. November 2008, Verden

Leitung: Dr. Tilman Kaethner, Nordenham; Dr. Ulrike Gitmans, Rhauderfehn
Information: DI-Text (siehe oben)

15. Jahrestagung der WAPPA

7./8. November 2008, Wesel

Leitung: Prof. Dr. Dietrich Berdel, Dr. Andrea von Berg, Wesel
Information: DI-Text (siehe oben)

16. Jahrestagung der AG Pädiatrische Dermatologie in der DDG

14./15. November 2008, Kiel

Leitung: Prof. Dr. Regina Fölster-Holst, Kiel
Information: DI-Text (siehe oben)

Grundkurs Ausbildung zum Prüferarzt/Prüferarztassistenten

21./21. November 2008, Erfurt-Linderbach

Veranstalter: NETSTAP e.V.
Information und Anmeldung: NETSTAP e.V., Eike Stöckmann, Forschungszentrum Borstel, Parkallee 35, 23845 Borstel, Fax: 04537-188747, Web: www.netstap.de

6. Pädiatrie zum Anfassen des bvjk, Landesverband Bayern

22./23. November 2008, Bamberg

Leitung: Prof. Dr. Carl Peter Bauer, Gaißach/München
Information: DI-Text (siehe oben)

26. WAPPA-Seminar Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung

28./29. November 2008, Aachen

Leitung: Dr. Jank Friedrichs, Aachen
Information: DI-Text (siehe oben)

8. WAPPA-Workshop

31. Januar 2009, Köln

ausschließlich für Mitglieder von WAPPA und GPA!
Leitung: Dr. Ernst Rietschel, Köln
Information: DI-TEXT (siehe oben)

6. gemeinsame Jahrestagung der AG Asthmaschulung (AGAS) und der AG Neurodermitisschulung (AGNES)

13./14. Februar 2009, Hamburg

In Kooperation mit dem Forschungsschwerpunkt Public Health der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Leitung: PD Dr. Kristine Breuer, Hamburg; Dr. Rainer Stachow, Westerland/Sylt; Prof. Dr. Joachim Westenhöfer, Hamburg
Information: DI-Text (siehe oben)

Titelthema der nächsten Ausgabe:

Neue Therapieoptionen in der Pädiatrischen Allergologie

Die Ausgabe 4/08
erscheint am 22. Dezember 2008

IM AUSLAND

7th EAACI-GA²LEN Immunology Winter School

5.–8. Februar 2009, Davos, Schweiz

Basic Immunology Research in Allergy and Asthma. Organized by the EAACI Immunology and Asthma Sections and GA²LEN. This meeting is intended for pre- and postdoctoral scientists and young members of the EAACI and of GA²LEN centers that are actively involved in basic immunology research in the field of allergy, asthma and clinical immunology. Seventy participants will be selected based on the scientific quality of the submitted abstract. Expenses of participants except travel costs will be covered. In addition, a limited number of travel grants will be available. Information: www.eaaci.net

