

Pädiatrische *Allergologie*

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



Topic

Asthma Development

Fragen an den Allergologen

Bei Erdnuss-Sensibilisierung ohne bisherige Exposition oral provozieren?

Allergenkunde

Erkennung von Allergenen durch das Immunsystem – Was sind Epitope?

Umweltmedizin

Einfluss der Schimmelpilzbelastung in Wohnungen auf die Gesundheit

2/2011

Eine lebendige Gesellschaft



Liebe Kollegin, lieber Kollege,

wenn Sie dieses Heft in Händen halten werden, hat sich der Winter hoffentlich endgültig verabschiedet und mit ihm die Welle der Erkältungskrankheiten. So manch einer wird sich vielleicht bei dem einen oder anderen kleinen Patienten mit rezidivierender obstruktiver Bronchitis gefragt haben, ob er bereits die Diagnose eines Asthma bronchiale stellen darf oder nicht. Diese Fragestellung ist nicht neu, sowohl größere epidemiologische Studien als auch jüngste Untersuchungen zur Genetik des Asthma haben versucht, Licht ins Dunkel der diagnostischen Unsicherheit zu bringen. Eine Task-Force-Gruppe der European Respiratory Society hat sich ebenfalls damit auseinandergesetzt und versucht, eine praxisorientierte Herangehensweise an diese Fragestellung zu bieten. In diesem Heft wollen wir den Aspekt des „Asthma Development“ von verschiedenen Seiten beleuchten. So hat sich PD Dr. Sebastian Schmidt akribisch damit beschäftigt, die verwirrenden Zusammenhänge zwischen Infektion und Asthmaentstehung etwas zu ordnen und übersichtlicher zu machen. Eine praktisch orientierte und somit sehr hilfreiche Handlungsmöglichkeit wird von Prof. Dr. Monika Gappa in dem lesenswerten Beitrag „Asthma oder obstruktive Bronchitis – eine klinische Näherung“ vorgestellt. Prof. Dr. Michael Kabesch wiederum zeigt in bewährt gelungener Form, dass Asthma bronchiale offensichtlich ein komplexeres Krankheitsbild darstellt, als in den gegenwärtigen Klassifikationen verankert. Hier existieren noch viele ungeklärte Fragen für Forschung und wissenschaftliche Tätigkeit.

Apropos Wissenschaft: Die Ende Januar stattgefundene Zusammenkunft der Vorstände und wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA hat erneut gezeigt, dass die GPA inzwischen lebendige Forschungsaktivitäten auf unterschiedlichen Gebieten unterhält. So existieren wissenschaftliche Arbeitsgruppen zum Thema Atopisches Ekzem, Arzneimittelallergie, Anaphylaxie, Nahrungsmittelallergie, Spezifische Immuntherapie, Prävention, Umweltmedizin, Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie zum Thema Forschung. Pädiatrische Allergologie ist somit längst kein wissenschaftliches Nischenfach mehr, sondern deutschlandweit gut aufgestellt.

Trotz der regen wissenschaftlichen Aktivität sieht sich die GPA unverändert in ihrer Verantwortung für die Fort- und Weiterbildung; hiervon zeugen die reichhaltigen Angebote, angefangen von den Jahrestagungen der regionalen Arbeits-

gemeinschaften in Nord, Süd, Ost und West, die breit gefächerten Kursangebote und die zunehmende Zahl an thematisch orientierten Aktionstagen.

Wissenschaft und individuelle Weiterbildung – dieses Anliegen teilt auch der neu gewählte geschäftsführende Vorstand: Prof. Dr. Albrecht Bufe wurde einstimmig in seinem Amt als Vorsitzender der GPA bestätigt, ein Zeichen für die hervorragende Arbeit in der Vergangenheit. Auch Prof. Dr. Carl Peter Bauer und Dr. Frank Friedrichs erklärten dankenswerter Weise ihre Bereitschaft für eine Fortführung der Ämter. Prof. Dr. Jürgen Seidenberg schied aus dem Amt des Schatzmeisters aus und wird fortan die Verbindung zum Vorstand der GPP als kooptiertes Mitglied halten; seine bisherige Aufgabe übernimmt PD Dr. Christian Vogelberg. An dieser Stelle sei Jürgen Seidenberg nochmals Anerkennung und großer Dank für die langjährig geleistete Arbeit ausgesprochen!

Es ist offensichtlich: Die GPA und die vier regionalen Arbeitsgemeinschaften sind eine lebendige Gesellschaft. Ihnen wünsche ich viel Freude und interessante Stunden bei der Lektüre des vorliegenden Heftes; allen Mitwirkenden, die zum Gelingen des Heftes beigetragen haben, gilt ein Dankeschön!

Herzliche Grüße
Ihr

PD Dr. Christian Vogelberg

newsletter der GPA

Seit September 2009 versendet die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. einen eigenen **newsletter** an alle Mitglieder. Sie erhalten auf diesem Weg aktuelle Informationen zum Thema Allergologie und Umweltmedizin unter pädiatrischem Blickwinkel. Die Empfänger werden so zeitnah über neue Leitlinien, Veröffentlichungen, Aktivitäten und Veranstaltungen der GPA und befreundeter Organisationen unterrichtet. Mit ihrem **newsletter** erweitert die GPA ihr Informationsangebot in Ergänzung zur dreimonatlich erscheinenden Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“. Mitglieder der GPA, die den **newsletter** bisher noch nicht erhalten haben, werden gebeten, ihre E-Mail-Adresse an die GPA-Geschäftsstelle in Aachen, E-Mail gpa.ev@t-online.de, zu melden.

3 Editorial

Topic Asthma Development

6 Atemwegs-Infektionen, Giemen und Asthma bronchiale

14 Asthma oder obstruktive Bronchitis – eine klinische Näherung

19 Asthma, das (un)bekanntes Syndrom

Der pneumologische Fall

22 Langsam schlechter – höchste Gefahr!

SCID (Severe Combined Immundeficiency) – ein schwerer kombinierter Immundefekt des T- und B-Zellsystems bei einem Säugling

25 Aktuelle Fragen an den Allergologen

Bei Erdnuss-Sensibilisierung ohne bisherige Exposition oral provozieren?

Aus den AGs

28 Evidenzbasierte Langzeitbehandlung der atopischen Dermatitis

Stellungnahme der AG Atopisches Ekzem und allergische Hauterkrankungen zu einer Meta-Analyse zur proaktiven Therapie bei AD

29 Konsens der Eminenz?

Stellungnahme der AG Prävention zum Konsensuspapier „Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter“

Allergenkunde (4)

31 Erkennung von Allergenen durch das Immunsystem – Was sind Epitope?

Berufspolitik

34 Neue Verträge zur Integrierten Versorgung von Kindern und Jugendlichen

Tagungen

38 Einladung zur 21. Jahrestagung der APPA

39 Einladung zum 6. Deutschen Allergiekongress

Umweltmedizin

40 Einfluss der Schimmelpilzbelastung in Wohnungen auf die Gesundheit

42 Magazin

Elternratgeber

45 Neurodermitis – III. Therapie (Teil 2: Sonstige Maßnahmen)

46 Termine

Das Titelbild dieser Ausgabe malte Sören Dreuw, 8 Jahre, aus Horbach.

IMPRESSUM

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 14. Jg./Nr. 2

Herausgeber: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V., Rathausstr. 10, 52072 Aachen, Tel.: 0241-9800-486, Fax: 0241-9800-259, E-Mail: gpa.ev@t-online.de, Web: www.gpaev.de

Verlag: WURMS & PARTNER Public Relations GmbH, Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing, Web: www.wurms-pr.de. **Verlagsleitung:** Holger Wurms.

Schriftleitung: Prof. Dr. Carl Peter Bauer, Fachklinik Gaißach, Dorf 1, 83674 Gaißach, Fax 08041-798-222, E-Mail: carl-peter.bauer@drv-bayernsued.de; Prof. Dr. Albrecht Bufe, Universitätsklinik Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Fax 0234-3024-682, E-Mail: albrecht.bufe@rub.de; Dr. Ernst Rietschel, Klinik für Kinder und Jugendliche der Universitätsklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50924 Köln, Fax 0221-478-3330, E-Mail: ernst.rietschel@uk-koeln.de; PD Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, E-Mail: Christian.Vogelberg@uniklinikum-dresden.de

Resortschrittleiter: Dr. P. J. Fischer, 73525 Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Prof. Dr. J. Forster, St.-Josefskrankenhaus, 79104 Freiburg (Leitlinien); Dr. F. Friedrichs, 52072 Aachen (Berufspolitik); Prof. Dr. M. Kopp, UKSH Campus Lübeck, 23538 Lübeck (Fragen an den Allergologen); Dr. Th. Lob-Corzilius, Kinderhospital Osnabrück, 49082 Osnabrück (Umweltmedizin); PD Dr. H. Ott, Kathol. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, 22149 Hamburg (Pädiatrische Dermatologie); 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, Prof. 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, 25, 42), S. M. Schmidt (11), M. Kabesch (20), J. Seideberg (23), A. Bufe (31, 32), ECARF (43 I), InfectoPharm (43 r), Phadia (44)

Anzeigenleitung: Holger Wurms, Tel. 08158-9967-0, Fax 08158-9967-29. Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 13 vom 1.1.2011.

Erscheinungsweise: Die Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis erscheint vierteljährlich jeweils am Beginn 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

Gedruckt auf Papier aus nachhaltig bewirtschafteten Wäldern und kontrollierten Quellen. www.pefc.de



Atemwegs-Infektionen, Giemen und Asthma bronchiale

Sebastian M. Schmidt, Universitäts-Kinderklinik Greifswald

Zusammenfassung

Die häufigsten Ursachen für Giemen bei Säuglingen und jungen Kleinkindern sind virale Atemwegserkrankungen (meist durch Rhinovirus oder das Respiratory Syncytial Virus (RSV) verursacht). Bei älteren Kindern spielt Asthma bronchiale eine zunehmende Rolle. Erregerbedingte Erkrankungen können ein Asthma auf verschiedene Art und Weise beeinflussen: in Form einer Asthma-Exazerbation, einer Asthma-Initiation oder einer Asthma-Prolongation. Virale Atemwegserkrankungen sind die häufigsten Auslöser einer Asthma-Exazerbation, hier wiederum die Rhinoviren. Asthmatiker scheinen nicht anfälliger gegenüber Rhinoviren zu sein, allerdings verläuft die Beteiligung der unteren Atemwege schwerer und länger. Ob erregerbedingte Erkrankungen (Rhinoviren, RSV, *Chlamydomphila* und *Mycoplasma pneumoniae*) ein späteres Asthma bronchiale initiieren können oder ob das Giemen bei diesen Erkrankungen nur ein Hinweis darauf ist, dass diese Kinder später an Asthma bronchiale erkranken

können, wird kontrovers diskutiert. Bisher vorliegende Studien scheinen die kausale Rolle eher auszuschließen. Ebenso unklar ist, ob persistierende Infektionen insbesondere durch bakterielle Erreger (z.B. *Chlamydomphila pneumoniae*) den Schweregrad eines Asthma bronchiale über längere Zeit steigern können.

Bei erregerbedingten Erkrankungen der Atemwege kommt es zu einer Erreger/Wirt-Interaktion mit Rekrutierung von Entzündungszellen, der Produktion von Zytokinen, der Verstärkung der allergischen (eosinophilen) Entzündung und der Zunahme der bronchialen Hyperreaktivität. Bei Kindern bis zum Alter von zwei Jahren wird Giemen meist durch erregerbedingte Erkrankungen (z.B. Rhinoviren, RSV) bedingt. Risikofaktoren für Giemen in dieser Altersgruppe sind Tabakrauch-Exposition und eine bereits vorher bestehende obstruktive Störung der Lungenfunktion. Bei älteren Kindern spielt das Asthma bronchiale eine zunehmende Rolle.

Einleitung

Giemen (engl. wheezing) ist das Leitsymptom einer obstruktiven Bronchitis, das sowohl beim Säugling oder jungen Kleinkind im Rahmen einer erregerbedingten Erkrankung der Atemwege als auch im späteren Alter während einer allergischen Erkrankung wie einer Asthma-Exazerbation bei bestehendem Asthma beobachtet werden kann. Als erregerbedingte Auslöser einer obstruktiven Bronchitis mit Giemen sowie von Asthma-Anfällen spielen insbesondere Viren [1], und dabei die Rhinoviren (Tab. 1) und das Respiratory Syncytial Virus (RSV, Tab. 2) eine wichtige Rolle [2]. Bakterien sind meist keine Auslöser von Asthma-Exazerbationen, mit der Ausnahme von Infektionen durch *Chlamydomphila (Cp.) pneumo-*

niae (Tab. 3) und *Mycoplasma (M.) pneumoniae* [3–6]. Das virusinduzierte Giemen beim jungen Kind ist, statistisch betrachtet, mit einer größeren Erkrankungshäufigkeit an Asthma bronchiale im späteren Kindesalter assoziiert [7–10]. Ob damit auch ein kausaler Zusammenhang vorliegt, ist bisher immer noch nicht geklärt und wird deshalb weiterhin kontrovers diskutiert. Andererseits haben epidemiologische Studien an unselektierten Kindern nachgewiesen, dass häufige respiratorische Infektionskrankheiten, insbesondere der oberen Atemwege, sogar vor der späteren Entwicklung von Asthma bronchiale schützen [11]. Die schützende Wirkung zeigt sich auch indirekt bei einer zunehmenden Zahl älterer Geschwister oder beim Besuch von Kindergärten [12–15]. Dieser scheinbare Widerspruch, der Ge-

genstand intensiver Forschung ist, soll in diesem Artikel näher beleuchtet werden.

Infektionskrankheiten und Asthma

Erregerbedingte Erkrankungen der Atemwege können ein Asthma bronchiale prinzipiell auf drei verschiedene Arten beeinflussen.

1. Asthma-Exazerbation: Bei bestehendem Asthma bronchiale können erregerbedingte Erkrankungen der Atemwege zu Asthma-Exazerbationen führen. Dieser Mechanismus ist für viele Viren und einige Bakterien gesichert [3–6, 16]. Virusbedingte Erkrankungen – anfänglich mit Krankheitsmanifestation nur an den oberen Atemwegen – sind die häufigste Ursache für Asthma-Exazerbationen [2, 17–20].

2. Asthma-Initiation: Eine erregerbedingte Erkrankung der Atemwege bewirkt die spätere Entstehung von Asthma bronchiale bei vorher Gesunden. Damit wäre Asthma bronchiale quasi die mittelbare oder unmittelbare Folge einer Infektionskrankheit; das impliziert dann natürlich den Gedanken, dass Asthma-Prävention durch Verhütung der initialen Infektionskrankheit erfolgreich sein sollte. Dieser Mechanismus wird für Infektionskrankheiten durch Rhinoviren, das RS-Virus (RSV) und Bakterien wie *Cp. pneumoniae* sehr kontrovers diskutiert. Der Nachweis eines klaren kausalen Zusammenhanges zwischen speziellen Infektionskrankheiten und nachfolgender Entstehung eines Asthma bronchiale gelang aber bisher nicht [21, 22]. In der Praxis ist es in der Tat sehr schwierig, zwischen echter Asthma-Initiation und erster Asthma-Exazerbation bei prä-existentem, aber noch latentem bzw. asymptomatischem Asthma bronchiale zu unterscheiden.

3. Asthma-Prolongation: Darunter versteht man definitionsgemäß das Phänomen, dass bei bestehendem Asthma bronchiale die erregerbedingte Erkrankung der Atemwege regelhaft zu einer Zunahme des Asthma-Schweregrades führt. Dies ist methodisch besonders schwierig nachzuweisen, da u. a. die Infektion mit Nachweis des Erregers in der Lunge eine Zunahme des Asthma-Schweregrades bringen muss und die Erreger-Eradikation dann wieder eine Verbesserung der Lungenfunktion bringen sollte.

Asthma-Exazerbation

Virusinfektionen – mit primärer Krankheitsmanifestation an den oberen Atemwegen – sind die häufigsten Auslöser von Asthma-Exazerbationen. In einer Studie aus der Region um Southampton wurden 108 Kinder mit Asthma im Alter von 9–11 Jahren über 13 Monate hinsichtlich einer Assoziation zwischen Virusinfektion der oberen und unteren Atemwege und akuter Asthma-Exazerbation untersucht. Mittels Beschwerde-Tagebüchern und Peak-

Steckbrief Rhinoviren [37]

Klinisches Bild:

- Banale „Erkältungskrankheiten“ meist der oberen Atemwege (Erwachsene)
- Seltener der unteren Atemwege mit Fieber (Kinder)

Ätiologie:

- RNA-Virus
- Mindestens 117 Subtypen mit hoher genetischer Variabilität

Epidemiologie:

- Zirkuliert nur unter Menschen
- Übertragung meist über Aerosole
- Recht kurzlebige, serotypen-spezifische Immunität, daher regelmäßige kleine Epidemien im Herbst und Winter

Inkubationszeit:

2–5 Tage

Tab. 1

Steckbrief Respiratory Syncytial Virus (RSV) [37]

Klinisches Bild:

- Bei jüngeren Kindern eher Bronchiolitis, Pneumonie
- Bei älteren Kindern eher obstruktive Bronchitis
- Besondere Gefährdung für Frühgeborene mit vorgeschädigter Lunge, Kinder mit Herzfehlern, Immundefekten und Immunsuppression

Ätiologie:

- RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren im Genus Pneumovirus
- Zwei Serogruppen (A und B), Serogruppe A hat die höhere Pathogenität

Epidemiologie:

- Größte Morbidität in den ersten beiden Lebensjahren
- Bis zum Ende des zweiten Lebensjahres habe alle Kinder mindestens eine Infektion mit RSV durchgemacht
- Menschen bilden das einzige relevante Erregerreservoir
- Übertragung durch Aerosole, aber auch durch Schmierinfektion
- Epidemien im Winter, meist alle zwei Jahre schwerer verlaufend

Inkubationszeit:

3–6 Tage

Tab. 2

Steckbrief *Chlamydomphila pneumoniae* [37]

Klinisches Bild:

- Etwa die Hälfte der Infektionen verläuft klinisch inapparent
- Typisch sind Erkrankungen der oberen (Sinusitis, Pharyngitis, Otitis media) und unteren Atemwege (Bronchitis, Pneumonie). Der Erreger verursacht im Kindesalter bis zu 5–15 Prozent der ambulant erworbenen Pneumonien
- Eher subakuter Verlauf; akuter Verlauf durch bakterielle oder virale Zusatzinfektionen

Ätiologie:

- Obligat intrazelluläre Bakterien:
 - Extrazellulär: infektiöse, aber metabolisch inaktive Elementarkörperchen
 - In Endosomen der Wirtszelle: nicht infektiöse, jedoch metabolisch aktive Retikularkörperchen

Epidemiologie:

- Erstinfektion meist in der ersten Lebensdekade
- Ausgeprägte saisonale Schwankungen (vermehrt im Herbst und Frühjahr) und Schwankungen im Verlaufe mehrerer Jahre

Inkubationszeit:

1–4 Wochen

Tab. 3

Flow-Messungen wurden Asthma-Exazerbationen frühzeitig erfasst, so dass in Proben der oberen und unteren Atemwege mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) ein Virusnachweis geführt werden konnte. Viren wurden nachgewiesen mit einer Häufigkeit von je 80 Prozent bei reiner Peak-Flow-Reduktion bzw. bei Giemen und sogar zu 85 Prozent bei zusätzlichen Symptomen einer Erkrankung der oberen Atemwege. Die durchschnittliche Peak-Flow-Reduktion dauerte 14 Tage und betrug 81 l/min. Symptome einer Asthma-Exazerbation entwickelten sich meist innerhalb von 48 Stunden nach einer Infektionserkrankung der oberen Atemwege. Rhinoviren waren mit ca. 60 Prozent die häufigsten Erreger bei Giemen [2].

Hospitalisationen durch Asthma-Exazerbationen sind zumeist durch Rhinovirusinfektionen bedingt und zeigen eine typische Saisonalität mit einem deutlichen Gipfel im September [23, 24]. Es gibt Hinweise darauf, dass dies die Folge einer Virus-Übertragung unter Schulkindern ist, die die Sommerferien beendet haben und nun wieder zur Schule müssen [25]; immerhin gibt es momentan 117 bekannte Rhinovirus-Typen, sodass die Entwicklung einer generell schützenden Immunität ein langwieriger Prozess ist. Hospitalisationen im Winter sind dagegen meist durch RSV, seltener durch Influenza- und Adenoviren bedingt.

Bakterielle Infektionserkrankungen der Atemwege sind nur selten Auslöser von Asthma-Exazerbationen, mit Ausnahme von Infektionen durch *Chlamydomydia (Cp.) pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* [3–6]. In der bronchoalveolären Lavage von Kindern mit Asthma konnten sogar lebende Chlamydien nachgewiesen werden [6]. Die Nachweisrate von *Cp. pneumoniae* in der bronchoalveolären Lavage steigt mit zunehmender Häufigkeit der respiratorischen Beschwerden [26]. Bei Hospitalisierung wegen akuter Asthma-Exazerbation war eine Virus-Infektion (Rhinoviren, RSV, HMPV) mit stärkeren Beschwerden (längere Hospitalisierung, längerer Sauerstoffbedarf) verbunden als eine Infektion durch *Cp. pneumoniae* oder *M. pneumoniae* [27]. Virale Infektionen traten zudem eher bei jüngeren

Kindern auf und waren insgesamt deutlich häufiger.

Asthma-Initiation

Häufige Virusinfektionen der oberen Atemwege sind mit einer niedrigen Prävalenz von späterem Asthma bronchiale assoziiert [11]. Treten jedoch bei diesen viralen Infektionskrankheiten Symptome der unteren Atemwege wie Giemen hinzu, ist die Häufigkeit einer späteren Diagnose von Asthma bronchiale erhöht. Dies gilt insbesondere für Rhinovirusinfektionen [7, 20, 23, 28, 29].

Rezidivierendes Giemen bei Kleinkindern führte immer dann in jedem Fall zu Asthma, wenn eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen vorlag, schon eine eosinophile Schleimhautentzündung bestand, das Gesamt-IgE erhöht war und wenn bereits eine atopische Erkrankung (atopisches Ekzem oder allergische Rhinitis) bestand [30].

Rhinoviren

Asthmatiker erkranken häufiger, schwerer und länger mit Beschwerden der unteren Atemwege bei Rhinovirus-Infektionen [31]. Dies würde bedeuten, dass zukünftige Nicht-Asthmatiker somit viel seltener eine Beteiligung der unteren Atemwege aufweisen, und damit sinkt das statistische Risiko für ein späteres Asthma. Zukünftige Asthmatiker hingegen zeigen eher Krankheits-Symptome der unteren Atemwege wie Giemen. Das statistische Risiko für späteres Asthma steigt daher. Kinder, die im Verlauf einer Rhinovirus-Infektion giemen, haben ein erhöhtes Risiko für rezidivierendes Giemen und Asthma im Alter von drei, fünf und sechs Jahren [32, 33]. Das Auftreten von Giemen bei Rhinovirusinfektionen ist demzufolge nur der Indikator dafür, dass hier eine individuelle Disposition für ein späteres Asthma bronchiale vorliegt. Damit wäre erklärbar, dass Giemen nach Rhinovirus-Infektion im Alter von drei Jahren einer Hoch-Risiko-Population ein stärkerer Risikofaktor für die Entstehung von Asthma bronchiale (Odds-Ratio 25,6) ist als die Sensibilisierung gegen Aeroallergene (Odds-Ratio 3,4). Nahezu 90 Prozent der

Hochrisiko-Kinder, die nach einer Rhinovirus-Infektion giemten, hatten später Asthma bronchiale. Abhängig von der Art der stattgehabten Virusinfektion erhöhte Giemen in den ersten drei Lebensjahren das Risiko für Asthma im Alter von sechs Jahren bei einer RSV-Infektion auf 2,6 (Odds-Ratio), bei einer Rhinovirusinfektion auf 9,8 und bei beiden Infektionen auf 10,0 [7].

RSV

Analog sind RSV-Infektionen, die ja in den ersten beiden Lebensjahren die wichtigste Ursache für virus-induziertes Giemen darstellen, bis zum elften Lebensjahr ein Risikofaktor für fortgesetztes Giemen bis hin zu Asthma. Eine mögliche Assoziation jenseits des elften Lebensjahres bleibt hingegen unklar [8–10]. Kinder mit persistierenden Asthma-Symptomen oder der Initiation von Asthma nach einer RSV-Infektion haben meist zusätzliche Risikofaktoren für Asthma wie mütterliches Asthma oder erhöhtes Gesamt-IgE [34, 35]. In einer prospektiven Kohortenstudie an Frühgeborenen wurden 146 mit Palivizumab und 171 nicht mit diesem monoklonalen Antikörperpräparat gegen RSV behandelt. Die RSV-Prophylaxe verminderte das Risiko für rezidivierendes Giemen bei Kindern mit fehlender Familienanamnese für eine Atopie. Sie hatte aber keinen Effekt bei Kindern mit entsprechender Familienanamnese [36]. Dies lässt vermuten, dass eine RSV-Infektion für ein rezidivierendes Giemen in einem Atopie-unabhängigen Mechanismus prädisponiert. Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen RSV-Infektion und der Initiation von Asthma erscheint wenig wahrscheinlich, da die Durchseuchung mit RSV im zweiten Lebensjahr nahezu 100 Prozent beträgt [37], aber nicht jedes Kind an Asthma erkrankt. Damit ist auch die Etablierung einer Kontrollgruppe ohne durchgemachte RSV-Infektion jenseits des zweiten Lebensjahres praktisch nicht möglich. Wenn nur eine schwer verlaufende RSV-Infektion zur Initiation von Asthma führt, so bedingen offenbar individuelle Faktoren nicht nur den schweren Verlauf der Infektionskrankheit, sondern auch die spätere Initiation von

Asthma bronchiale. Zu diesem Problem gibt es beim gegenwärtigen Stand unseres Wissens dann zwei Denkansätze: Einerseits könnte die zufällig besonders schwer verlaufende, durch RSV verursachte Bronchialentzündung im Säuglingsalter nicht folgenlos, sondern mit erheblicher und morphologisch fixierter Narbenbildung in den kleinen Luftwegen abgelaufen sein. Dies könnte dann eine morphologische Disposition für die Entwicklung des Asthma bronchiale sein. Andererseits könnte eine atopische Disposition den besonders schweren klinischen Verlauf der frühkindlichen und durch eine RSV-Infektion verursachten Bronchialentzündung (die große Mehrzahl der Kinder macht diese Infektion doch ohne schwere Bronchiolitis durch) und die Entwicklung eines Asthma bronchiale im späteren Kindesalter bedingen.

Wie 1998 eine internationale Recherche der RSV-Studiengruppe aus Westeuropa, Nordamerika und Australien zeigte, ist die Behandlung von RSV-induzierten Erkrankungen in den einzelnen Ländern in der Praxis sehr unterschiedlich; weder Diagnosekriterien noch Therapiestandards existieren und machen damit natürlich sowohl die Erfolgsbeurteilung der Behandlung, die Prognose der Krankheit als auch künftige Therapieempfehlungen so schwierig [38].

Cp. pneumoniae

Nach Atemwegserkrankungen durch *Cp. pneumoniae* wurden mehrere Erstmanifestationen von Asthma bronchiale beschrieben. Da der Erreger eine persistierende Infektion verursachen kann, wurde postuliert, dass die resultierende chronische erregerbedingte (neutrophile) Entzündung die Entstehung einer allergischen (eosinophilen) Inflammation fördern könnte [3, 4]. Die umgekehrte Richtung, nämlich der Wechsel einer eosinophilen in eine neutrophile Entzündung, gilt für die Spätphase eines chronischen Asthma bronchiale als gesichert. Bereits zuvor wurde für einen anderen Vertreter dieser Gruppe, für *Chlamydia trachomatis* beschrieben, dass die Schleimhautentzündung regelhaft ein ausgesprochen eosinophiles Sekret produziert – allerdings

ohne die folgende Entwicklung eines Asthma bronchiale [37].

Mittlerweile wurde in großen epidemiologischen Studien nachgewiesen, dass eine Infektion durch *Cp. pneumoniae* nicht regelhaft zur Initiation von Asthma bronchiale führt [39]. In einer prospektiven Studie in drei Altersgruppen wurden 1.211 unselektierte Kinder hinsichtlich einer *Cp. pneumoniae*-Infektion mittels PCR untersucht. Bei Nachweis einer akuten Infektion bestand eine neutrophile Entzündung (erhöhtes Leukotrien B4 und 8-Isoprostan im Atemkondensat). Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer von 22 Monaten war die Inzidenz von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis bei den vormals infizierten Kindern signifikant niedriger als in einer Kontrollgruppe ohne Infektion.

Asthma-Prolongation

Virus-Infektionen der Atemwege sind verantwortlich für akute Exazerbationen bei Asthma. Eine chronische Verschlechterung der Erkrankung im Sinne einer Asthma-Prolongation konnte ihnen bisher nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wird dies für Infektionen durch *M. pneumoniae* und insbesondere *Cp. pneumoniae* diskutiert, speziell beim nicht-atopischen Asthma bronchiale [5, 6, 40, 41]. Bei serologisch akuter Infektion wurde eine Therapie mit Azithromycin über sechs Wochen durchgeführt. Die Lungenfunktion und der Symptomscore besserten sich danach signifikant; ein Erregernachweis in den Atemwegen erfolgte allerdings nicht.

Wechselwirkungen zwischen erregerbedingter und allergischer Entzündung in den Atemwegen

Erregerbedingte Erkrankungen der Atemwege – und hier insbesondere Viruserkrankungen – interagieren mit dem Wirt und seinen spezifischen Faktoren, so dass die typische Erkrankung mit Giemen resultiert. Die nachfolgende immunologische Antwort beeinflusst die Epithelzellen der Atemwege, setzt eine Entzündungskaskade in Gang mit Stimulation

und Rekrutierung von Granulozyten, Monozyten und Makrophagen, Lymphozyten und entsprechender Zytokin-Freisetzung [42]. Individuelle Faktoren des Wirts modifizieren den Prozess. Zu diesen individuellen Faktoren gehört als ein ganz zentraler Mechanismus die lokale Immunität der Mukosa.

Lokale Immunität der Mukosa

Sie wird u. a. repräsentiert durch das sekretorische IgA (slgA). Der Mangel an slgA in den Sekreten wird als lokales Antikörpermangel-Syndrom (AMS) bezeichnet und als eine mögliche Ursache der Anfälligkeit für respiratorische Infektionen angesehen. Ältere Arbeiten zeigten eine statistisch hochsignifikante Assoziation zwischen lokalem AMS und Giemen [43]. Die artifizielle Behebung dieses lokalen Immunglobulin-Mangels mittels der intravenösen Gabe niedrig-molekularer humaner IgG-Präparationen (mangels kommerzieller slgA-Präparate) konnte kurzfristig sogar die expiratorische Bronchialwegsobstruktion bei diesen Kindern verringern [44]. Einzelne Studien zeigten, dass Kinder, bei denen im Kleinkindesalter ein derartiger Mangel an IgA in den respiratorischen Sekreten dokumentiert werden konnte, später häufiger ein permanentes Asthma bronchiale entwickelten als solche Kinder, die im Kleinkindesalter normale Sekret-Immunglobulin-Befunde aufgewiesen hatten [45]. Spätere Studien von den gleichen Arbeitsgruppen konnten diese Befunde allerdings nicht in gleicher Weise bestätigen [30]. Wahrscheinlich ist das Problem der lokalen Immunsuffizienz doch wesentlich vielschichtiger, als dass es allein mit der reinen slgA-Konzentration im Bronchialsekret erklärt werden könnte. Denn einige Kinder mit einem quantifizierten slgA-Mangel in den Sekreten haben bei akuten Virusinfektionen eine stimulierbare Funktionsreserve und können dann slgA-Antikörper produzieren [46]. Darüber hinaus fehlen systematische Studien der T-Zellimmunität, die sich auf die in der respiratorischen Submukosa gelegenen T-Zellen beziehen; Untersuchungen der T-Zellen aus dem peripheren Blut müssen nicht zwangsläufig die lokale Abwehrsituation widerspiegeln.

Bronchiale Hyperreaktivität

Die erregerbedingte Inflammation kann eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR) bewirken und die allergische (d. h. eosinophil geprägte) Entzündung fördern. Eine BHR und Asthma sind keine identischen Phänomene. Die BHR ist Voraussetzung für die Entstehung von Asthma und Personen mit BHR haben demzufolge ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Asthma [47]. Im Tierversuch wurde an Meerschweinchen und Ratten nachgewiesen, dass Virusinfektionen der Atemwege den inhibitorischen M2 muscarinergen Rezeptor beeinflussen. Dies bewirkte eine parasympathische Hyperreagibilität mit folgender Bronchokonstriktion [48, 49]. Die parasympathische Hyperreagibilität persistierte für einige Wochen nach der akuten Infektion, Glukokortikosteroide können den Zustand normalisieren [49].

Gesamt-IgE

Durch die erregerbedingte Entzündung wird auch eine bestehende allergische Inflammation beeinflusst. Infektionen durch RSV und Parainfluenza-Virus können beispielsweise das Gesamt-IgE bei Kindern erhöhen [50, 51]. In einer anderen Studie führte eine Rhinovirus-Infektion zu einer Zunahme des Gesamt-IgE bei Personen mit allergischer Rhinitis, der Anstieg fehlte bei Personen mit nicht-allergischer Rhinitis [52].

Eosinophile Entzündung der Atemwege

Bei einer respiratorischen Virusinfektion haften die Viren an den Epithelzellen der Atemwege und vermehren sich dort. Respiratorische Viren, wie die Erreger der Influenza und das RSV, haben einen zytopathischen Effekt auf das Epithel, so dass die Integrität der Epithelschicht zerstört wird. Dadurch können nicht nur die Erreger tiefere Gewebeschichten erreichen. Gleiches gilt auch für Allergene, die nun einen direkten Zugang zu den in diesen Schichten vorkommenden Antigen-präsentierenden Zellen bekommen. Im Gegensatz zu den anderen respiratorischen Viren zerstören Rhinoviren die Epithelschicht nicht [53, 54]. Allerdings induzieren sie die Bildung

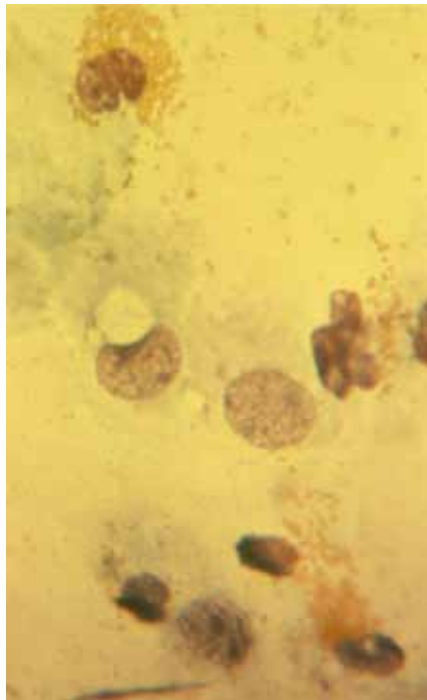


Abb. 1: Eosinophile Granulozyten mit den typischen eosinophilen (roten) Granula.

einer Reihe von Chemokinen und Zytokinen durch die Epithelzellen (wie z. B. Interleukin (IL) 6, IL 8, IL 11 und RANTES), wodurch eosinophile Granulozyten, Monozyten und T-Zellen rekrutiert werden können. Damit wird eine Entzündungsreaktion induziert und unterhalten [55–57]. Experimentelle Infektionen durch Rhinoviren führen so zu vermehrter Entzündung, zu bronchialer Hyperreagibilität, zu einer stärkeren Sofort- und Spätreaktion auf inhalative Allergene bei Patienten mit allergischer Rhinitis und zu einer verstärkten Rekrutierung von Eosinophilen nach Antigen-Provokation [58, 59].

Während einer Rhinovirus-Erkrankung wurde in Biopsien der unteren Atemwege eine gesteigerte Zellzahl von Lymphozyten und Eosinophilen gefunden, die mit einer gesteigerten bronchialen Reagibilität gegenüber Histamin assoziiert war. Bei Asthmatikern persistierte die Eosinophilie bis in die Rekonvaleszenz [60]. Die Eosinophilenzahl in der nasalen Lavage vor einer experimentellen Rhinovirus-Infektion war allerdings invers assoziiert mit der Schwere und der Dauer der beobachteten Beschwerden [61]. Je stärker also die allergische eosinophile Ent-

zündung war, desto geringer waren die subjektiven Beschwerden. Bei Asthmatikern existiert zusätzlich eine besonders starke Rhinovirus-Replikation [62]. Rhinovirus-Infektionen scheinen somit die bestehende allergische eosinophile Inflammation der tiefen Atemwege zu fördern. Bei spielenden Kindern während einer RSV-bedingten Erkrankung konnten erhöhte Werte von Leukotrien C4, einem Produkt der eosinophilen Granulozyten, nachgewiesen werden [63].

T-Zell-Aktivierung

Respiratorische Virusinfektionen bewirken spezifische und unspezifische Stimulationen der T-Zellen. Eine Virus-spezifische Reaktion der T-Zellen im Blut oder den Atemwegen kann erst sieben bis zehn Tage nach der Inokulation nachgewiesen werden. Daher ist es unklar, welche Rolle die T-Zellen eigentlich beim akut auftretenden Giemen spielen. Andererseits gibt es unspezifische, Antigen-unabhängige Aktivierungen der T-Zellen bei systemisch verlaufenden Virusinfektionen. Die Inkubation peripherer Blut-Monozyten mit Rhinoviren führte ebenso zu einer vermehrten Expression früher Aktivierungsmarker wie CD69 bei etwa der Hälfte der T-Zellen wie auch zu einem Anstieg der mRNA für Interferon (IFN) Gamma [64]. Andere Arbeiten zeigen einen Anstieg von Zytokinen wie Interleukin 1 und 2 sowie IFN Alpha und Gamma im Nasensekret [65, 66]. Diese Arbeiten zeigen, dass respiratorische Virus-Infektionen frühzeitig und unspezifisch eine Aktivierung von T-Zellen bewirken können. Wenn zu diesem Zeitpunkt bereits eine (z. B. allergische) Entzündung in den Atemwegen besteht, wird diese bei einer Virusinfektion der Atemwege frühzeitig und unspezifisch verstärkt, so dass ein bis dahin evtl. noch latentes Asthma exazerbieren kann.

Altersbedingte Veränderungen

Virus-Infektionen triggern bis zu 85 Prozent der Asthma-Exazerbationen bei Schulkindern und bis zu 50 Prozent der Exazerbationen bei Erwachsenen [2, 67]. Offensichtlich gibt es große altersabhän-

gige Unterschiede beim Virus-induzierten Giemen in den verschiedenen Altersgruppen, die im Folgenden näher beleuchtet werden.

Infektionsbedingtes Giemen bei Kleinkindern (bis zwei Jahre)

Giemen als Folge einer Virus-Infektion der Atemwege ist ein häufiges Ereignis. Es führt bei etwa 15 Prozent aller Kinder in den USA zu einer ambulanten Konsultation, etwa 3 Prozent werden stationär behandelt [68]. Eine typische schwere Erkrankung mit Giemen, aber auch Tachydyspnoe und Lungen-Überblähung in diesem Alter ist die Bronchiolitis.

In dieser Altersgruppe ist der häufigste Erreger einer Bronchiolitis oder von schwerem Giemen, die zur Vorstellung in einer Notfall-Ambulanz führten, RSV. Die meisten der offenbar schwerer betroffenen Kinder wiesen keine Allergien auf [28] bzw. sind keine Atopiker (fehlende Gesamt-IgE-Erhöhung und fehlende Hauttest-Reaktivität) [19]. Bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr werden nahezu alle Kinder mit RSV durchseucht [37], aber nur wenige erkranken schwer.

Das verwandte Metapneumovirus betrifft im Vergleich zu RSV (Infektion eher bei Kindern im ersten Lebensjahr) meist etwas ältere Kinder (Infektion eher im zweiten Lebensjahr) [69].

Rhinovirus-Infektionen führen ebenfalls in den ersten beiden Lebensjahren zu Giemen und Bronchiolitis, betreffen aber typischerweise ältere Kinder und Erwachsene [7, 17, 32, 33]. Serotyp C ist besonders häufig mit Giemen und Asthma-Exazerbationen assoziiert [70].

Risiko-Faktoren

Zigarettenrauchexposition ist ein sehr wichtiger Prädiktor für Giemen bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren [19]. Ein weiterer Faktor ist die RSV-Infektion, wobei Giemen insbesondere Kinder mit einer bereits vorher bestehenden obstruktiven Störung der Lungenfunktion betrifft. In einer prospektiven Analyse von 1.246 Kindern im ersten Lebensjahr wurde gezeigt, dass eine obstruktive Störung der Lungenfunktion im jungen Säuglingsalter mit einem fast vierfachen Risiko für Giemen bei späterer viraler Atemwegsinfektion assoziiert war [34].

Gleichzeitig haben junge Säuglinge mit obstruktiver Lungenfunktions-Störung generell ein erhöhtes Risiko für eine Atemwegsobstruktion im jungen Erwachsenenalter [71]. Jungen haben ein fast zehnfach höheres Risiko für Giemen nach Atemwegsinfektionen als Mädchen, was zumindest teilweise durch die etwas engeren Atemwege erklärt werden könnte [34]. Diese Studien zeigen, dass zuerst eine obstruktive Störung der Lungenfunktion besteht, wodurch sekundär das Risiko für späteres Giemen im Rahmen einer zusätzlichen respiratorischen Viruserkrankung steigt.

In einer aktuellen Querschnittsuntersuchung wurden als Risiken für rezidivierendes Giemen bei Kindern im Alter von 12–15 Monaten folgende Faktoren gefunden: mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Asthma-Erkrankung bei den Eltern, vorherige Bronchopneumonie beim Patienten, Kindergarten-Besuch und frühe Haustier-Exposition [72].

Kohort-Studien haben gezeigt, dass eine Sensibilisierung auf Aero-Allergene und Giemen als Folge einer RSV- und Rhinovirus-Infektion im frühen Kindesalter die wichtigsten Prädiktoren für die spätere Entstehung von Asthma bronchiale darstellen [7–10, 17, 32, 33, 42, 73, 74].

Infektionsbedingtes Giemen bei älteren Kindern

Sind die Kinder älter als zwei Jahre, wird Giemen im Gefolge einer viralen Atemwegsinfektion zunehmend seltener. Als Erreger spielt RSV eine zunehmend geringere Rolle; dagegen werden Infektionen durch Rhinoviren häufiger als Trigger bei giemenden Kindern gefunden.

Giemen in diesem Alter ist eher mit Befunden einer Atopie (erhöhtes Gesamt-IgE, Sensibilisierung gegenüber Aero-Allergenen) und mütterlichem Asthma und somit einer Prädisposition für Asthma bronchiale vergesellschaftet [18, 19]. Asthma-Patienten sind nicht empfänglicher für Rhinoviren als gesunde Nicht-Asthmatiker, jedoch erkranken sie häufiger mit Symptomen der unteren Atemwege und die Symptome verlaufen schwerer und prolongierter [31].

Denkbare Präventionsmaßnahmen

Mit Blick auf die bisherigen Ausführungen könnte man sich eine möglichst frühe Schutzimpfung gegen die erörterten Infektionserreger wünschen. Ob und wann aber ein oder mehrere Impfstoffe gegen RSV und Rhinoviren zur Verfügung stehen könnten, vermag zum gegenwärtigen Zeitpunkt wohl niemand zu sagen. Die Anwendung monoklonaler Anti-RSV-Antikörper-Präparate kann für sehr unreife Frühgeborene sicher von Nutzen sein (Verhinderung einer schweren RSV-Bronchiolitis). Eine generelle Lösung des Problems der Asthmaentstehung im Gefolge frühkindlicher Virusinfektionen wird es damit aber naturgemäß nicht geben können. So sollte man alle uns heute schon zur Verfügung stehenden Schutzimpfungen nutzen, um die Erkrankungshäufigkeit der unteren Atemwege im frühen Kindesalter zu verringern, da dies mit einem statistisch höheren Risiko für Asthma bronchiale verbunden ist [11].

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Sebastian M. Schmidt
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sauerbruchstr. 1, 17475 Greifswald
E-Mail: schmidt3@uni-greifswald.de

Literatur

- [1] Le Souëf PN: Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (2): 123–7.
- [2] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al.: Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310 (6989): 1225–9.
- [3] Hahn DL: Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 271–92.
- [4] Hahn DL: Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266: 225–30.
- [5] Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C et al.: Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (10): 1341–6.

- [6] Webley WC, Salva PS, Andrzejewski C, Cirino F, West CA, Tilahun Y et al.: The bronchial lavage of pediatric patients with asthma contains infectious Chlamydia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171 (10): 1083–8.
- [7] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE et al.: Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 667–72.
- [8] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B: Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (5): 1501–7.
- [9] Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al.: Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (2): 137–41.
- [10] Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al.: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354 (9178): 541–5.
- [11] Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, MAS Group et al.: Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322 (7283): 390–5.
- [12] von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (2 Pt 1): 358–64.
- [13] Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL: Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343 (8): 538–43.
- [14] Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST et al.: Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (9): 1239–43.
- [15] Rothers J, Stern DA, Spangenberg A, Lohman IC, Halonen M, Wright AL: Influence of early day-care exposure on total IgE levels through age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (5): 1201–7.
- [16] Tan WC: Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11 (1): 21–6.
- [17] Jackson DJ: The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 (2): 133–8.
- [18] Sterk PJ: Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. *Eur Respir J* 1993; 6 (6): 894–902.
- [19] Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG et al.: Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92 (4): 535–40.
- [20] Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RC: Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003; 115 (4): 272–7.
- [21] Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO: Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (12): 1091–7.
- [22] Kuehni CE, Spycher BD, Silverman M: Causal links between RSV infection and asthma: no clear answers to an old question. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (12): 1079–80.
- [23] Bates DV, Baker-Anderson M, Sizto R: Asthma attack periodicity: a study of hospital emergency visits in Vancouver. *Environ Res* 1990; 51 (1): 51–70.
- [24] Kimes D, Levine E, Timmins S, Weiss SR, Bollinger ME, Blaisdell C: Temporal dynamics of emergency department and hospital admissions of pediatric asthmatics. *Environ Res* 2004; 94 (1): 7–17.
- [25] Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR: The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (3): 557–62.
- [26] Schmidt SM, Müller CE, Bruns R, Wiersbitzky SKW: Bronchial Chlamydia pneumoniae infection, markers of allergic inflammation and lung-function in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 257–65.
- [27] Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, Fernandez F, Fuse VA, Saia M et al.: Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45 (6): 619–25.
- [28] Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambano JC, Hayden FG et al.: Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (3): 785–90.
- [29] Gem JE: Rhinovirus and the initiation of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (1): 73–8.
- [30] Kannt O, Schmidt SM, Ballke EH, Bruns R, Müller CE, Wiersbitzky SKW: Asthmaprädiktoren – Prognose der obstruktiven Bronchitis im frühen Kindesalter. *Pädiatr. Grenzgeb. – Pediatrics & Related Topics* 41 (2002), 137–141.
- [31] Come JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST et al.: Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359 (9309): 831–4.
- [32] Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL et al.: Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (5): 1105–10.
- [33] Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA et al.: Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (3): 571–7.
- [34] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ: Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332 (3): 133–8.
- [35] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B: Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95 (4): 500–5.
- [36] Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR, Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group: The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (2): 256–62.
- [37] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie: Handbuch (Infektionen bei Kindern und Jugendlichen). 5. Auflage; Stuttgart: Thieme-Verlag; 2009.
- [38] Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH for the international RSV study group: International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatrics* 1998; 157, 215–230.
- [39] Schmidt SM, Müller CE, Wiersbitzky SKW: Inverse association between Chlamydia pneumoniae Respiratory Tract Infection and Initiation of Asthma or Allergic Rhinitis in Children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 137–44.
- [40] Dokic D, Karkinski D, Aziri S: Chlamydia pneumoniae infection and asthma. *Kongress der European Respiratory Society* 2010, Poster 534.
- [41] Specjalski E, Jassem K: Atypical infections and control of asthma. *Kongress der European Respiratory Society* 2010, Poster 1394.
- [42] Gem JE: Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (10 Suppl): S97–103.
- [43] Wiersbitzky SKW, Türk E: Die Immunglobuline im Serum und Tracheobronchialsekret bei Säuglingen und Kleinkindern mit rezidivierenden bronchopulmonalen Erkrankungen. *Zschr Kinderheilkd* 1968; 104: 1–12.
- [44] Wiersbitzky SKW: Neuere Erkenntnisse zur Entstehung und Behandlung des chronischen bronchitischen Syndroms im Kindesalter. *Dtsch med Wschr* 1972; 97: 184–8.
- [45] Wiersbitzky SKW, Ballke EH, Kiauleikiene: Die Prognose von Kindern mit einem lokalen Antikörpermangel-syndrom der Bronchialschleimhaut im frühen Kindesalter – eine prospektive Studie an 224 Kindern mit CNSRD. *Dt Gesundh-Wesen* 1980; 35: 50–2.
- [46] Werner E, Zips M, Meyer P, Wiersbitzky SKW: Die stimulierbare immunologische Funktionsreserve der respiratorischen Mukosa bei Kindern mit „Infektibilität“. *Pädiatr Grenzgeb* 1987; 26: 433–8.
- [47] Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V: Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest* 2006; 129 (2): 309–16.
- [48] Fryer AD, Jacoby DB: Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1991; 102 (1): 267–71.
- [49] Sorkness R, Clough JJ, Castleman WL, Lemanske RF Jr: Virus-induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (1): 28–34.
- [50] Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E Jr, Vaughan RS, Ogra PL: The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981; 305 (15): 841–6.
- [51] Welliver RC, Wong DT, Middleton E Jr, Sun M, McCarthy N, Ogra PL: Role of parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. *J Pediatr* 1982; 101 (6): 889–96.
- [52] Skoner DP, Doyle WJ, Tanner EP, Kiss J, Fireman P: Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (6): 561–7.
- [53] Winther B, Farr B, Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM Jr, Mygind N: Histopathologic examination and

enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984; 413: 19–24.

[54] Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST: Immunohistochemical analysis of nasal biopsies during rhinovirus experimental colds. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (4): 1130–6.

[55] Becker S, Quay J, Soukup J: Cytokine (tumor necrosis factor, IL-6, and IL-8) production by respiratory syncytial virus-infected human alveolar macrophages. *J Immunol* 1991; 147 (12): 4307–12.

[56] Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D: Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. Induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J Clin Invest* 1995; 96 (1): 549–57.

[57] Jackson DJ, Johnston SL: The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6): 1178–87; quiz 1188–9.

[58] Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, Busse WW: A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *J Clin Invest* 1994; 94 (6): 2200–8.

[59] Lemanske RF Jr, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW: Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83 (1): 1–10.

[60] Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST: Lower airways inflammation

during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (3 Pt 1): 879–86.

[61] Avila PC, Abisheganaden JA, Wong H, Liu J, Yagi S, Schnurr D et al.: Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (5): 923–32.

[62] Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW: Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (3): 1159–61.

[63] Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL: The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988; 24 (4): 504–7.

[64] Gern JE, Vrtis R, Kelly EA, Dick EC, Busse WW: Rhinovirus produces nonspecific activation of lymphocytes through a monocyte-dependent mechanism. *J Immunol* 1996; 157 (4): 1605–12.

[65] Proud D, Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP: Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1994; 169 (5): 1007–13.

[66] Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, Bende M et al.: Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (2): 166–72.

[67] Nicholson KG, Kent J, Ireland DC: Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307 (6910): 982–6.

[68] Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ: Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA* 1999; 282 (15): 1440–6.

[69] van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA et al.: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7 (6): 719–24.

[70] Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB et al.: A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (1): 98–104.e1.

[71] Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD: Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 758–64.

[72] Chong Neto HJ, Rosario N, Solé D, Mallol J: Associated factors for recurrent wheezing in infancy. *Allergy* 2010; 65 (3): 406–7.

[73] Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M: Rhinovirus-induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (1): 66–71.

[74] Sly PD, Kusel M, Holt PG: Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6): 1202–5.

Asthma oder obstruktive Bronchitis – eine klinische Näherung

Monika Gappa, Marienhospital Wesel

Einleitung

**„What’s in a name?
That which we call a rose
By any other name
would smell as sweet.“**

(W. Shakespeare, *Romeo und Julia*, II, ii, 1–2)

Die Diskussion darüber, wann bei einem Kind mit einer obstruktiven Bron-

chitis die Diagnose Asthma bronchiale gestellt werden kann, ist nicht neu. Während traditionell bei Klein- und Vorschulkindern die Diagnose „Asthma bronchiale“ dann gestellt wurde, wenn wenigstens drei obstruktive Bronchitiden aufgetreten waren, enthält sich die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie einer genauen Definition. Dabei ist das Problem im klinischen Alltag durchaus relevant: Wenigstens ein Drittel aller Säuglinge und

Kleinkinder erkranken in den ersten drei Lebensjahren an einer Atemwegsinfektion mit Zeichen der Obstruktion, d. h. einer obstruktiven Bronchitis. Für viele Eltern hat die Frage, ob es sich „noch“ um eine obstruktive Bronchitis oder „schon“ um ein Asthma bronchiale handelt, eine große Bedeutung. Für den Behandler steht bei der Wahl der Diagnose eher die richtige Wahl der Behandlungsstrategie im Vordergrund.

Die Diskussion um die richtige Benennung und beste Behandlungsstrategie ist spätestens seit der Veröffentlichung der Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der European Respiratory Society (ERS) im Jahr 2008 neu entfacht. Eine wesentliche Kernaussage dieser ERS-Taskforce „Definition, Assessment and Treatment of Wheezing Disorders in Preschool children: an evidence-based approach“ unter Federführung von Paul Brand lautet: „Der Begriff Asthma sollte wahrscheinlich bei Vorschulkindern nicht gebraucht werden.“ [3]

Diagnose

Bisher erfolgte die Einschätzung und Diagnosestellung von Säuglingen und Kleinkindern mit obstruktiven Atemwegserkrankungen vor dem Schulalter auf der Basis der Ergebnisse epidemiologischer Studien. Wegweisend ist hier z. B. die Tucson-Studie [9]. F. Martinez und Mitarbeiter haben eine Gruppe von 1.246 Neugeborenen aus Tucson, Arizona, beobachtet und das Auftreten von obstruktiven Atemwegserkrankungen dokumentiert. Danach wurden die Kinder eingeteilt in *Early Transient Wheezers*, wenn obstruktive Symptome lediglich vor dem dritten Geburtstag auftraten; in *Late Wheezers*, wenn obstruktive Atemwegsprobleme erstmals nach dem dritten Geburtstag auftraten; sowie in *Persistent Wheezers*, wenn obstruktive Atemwegsprobleme sowohl vor als auch nach dem dritten Geburtstag zu beobachten waren. Als Risikofaktoren für *Transient Wheeze* wurden eine bereits vor der ersten Atemwegserkrankung eingeschränkte Lungenfunktion sowie eine prä- und postnatale Tabakrauchexposition identifiziert. *Persistent Wheezers* zeigten in dieser Studie dagegen kurz nach der Geburt noch eine normale Lungenfunktion, während die Lungenfunktion im Alter von sechs Jahren bereits reduziert war. Diese letzte Gruppe ist außerdem charakterisiert durch ein erhöhtes Gesamt-IgE sowie durch eine familiäre atopische Disposition mit mütterlichem Asthma in der Anamnese – Kinder mit diesen Risikofaktoren werden häufig als die „echten“ Asthmatischer bezeichnet.

Die Ergebnisse dieser longitudinalen Studie haben in den vergangenen Jahrzehnten das Verständnis für die Pathophysiologie und den Verlauf frühkindlicher obstruktiver Atemwegserkrankungen revolutioniert. Der Nachteil einer solchen epidemiologischen Definition von Phenotypen ist jedoch, dass eine Zuordnung nur retrospektiv möglich ist, eine eindeutige Entscheidungshilfe bezüglich des klinischen Managements einzelner Patienten ist diese Einteilung jedoch nicht.

Die jüngste große epidemiologische Studie zum Thema ist die PIAMA-Studie (Akronym für „Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy“) aus den Niederlanden (z. B. [5, 6]); für diese Studie wurden mehr als 3.000 Kinder vorgeburtlich rekrutiert. 55 Prozent dieser Kinder hatten eine obstruktive Atemwegserkrankung oder Husten ohne Infekt bis zum achten Lebensjahr; allein im ersten Lebensjahr betrug die Prävalenz immerhin 22 Prozent. Im achten Lebensjahr wurde die Diagnose Asthma bronchiale bei 8,6 Prozent aller Kinder gestellt. Als Risikofaktoren für das Auftreten eines Asthmas wurden acht Faktoren identifiziert: männliches Geschlecht, Geburt nach dem errechneten Termin, Ausbildungsniveau der Eltern, Gebrauch von inhalativer Medikation bei den Eltern, Häufigkeit obstruktiver Atemwegssymptome beim Kind (ein- bis dreimal pro Jahr oder mehr als viermal im Jahr), klinische Zeichen der Atemwegsobstruktion oder Kurzatmigkeit außerhalb von Atemwegsinfekten, schwere Infektionen (ein- bis zweimal pro Jahr bzw. \geq dreimal pro Jahr), sowie eine Arztdiagnose einer atopischen Dermatitis. Aus diesen acht Risikofaktoren wurde ein komplexer Punktescore ermittelt, in dem die Häufigkeit obstruktiver Atemwegserkrankungen, die Arztdiagnose einer atopischen Dermatitis sowie eine inhalative Medikation bei den Eltern das höchste Gewicht bekamen. Ab einem Punktwert von 20 von 55 möglichen Punkten besteht statistisch ein signifikantes Risiko, ein Asthma zu entwickeln.

Einfacher ist dagegen der Asthma Predictive Index (API), der anhand der Tucson-Daten von Castro-Rodriguez et al. ent-

wickelt wurde. Der Asthma Predictive Index ist positiv, wenn wenigstens ein Major-Kriterium (Asthma bei den Eltern, atopische Dermatitis beim Kind) oder wenigstens zwei Minor-Kriterien (allergische Rhinitis beim Kind, Obstruktion auch ohne Infekt, Eosinophilie) vorliegen. Bei positivem Asthma Predictive Index liegt die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Kind ein Asthma entwickelt, bei 77 Prozent, bei negativem Asthma Predictive Index dagegen nur bei drei Prozent [4].

Andere Studien kommen zu einem ähnlichen Ergebnis: Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind mit obstruktiver Bronchitis ein Asthma bronchiale entwickelt, steigt mit dem Ausmaß der Beschwerden und den Hinweisen auf eine allergische Prädisposition. Aber auch für die Risikobewertung gilt, dass für das einzelne Kind immer nur eine Abschätzung des Risikos Asthma bronchiale erfolgen kann, keine eindeutige Diagnosezuordnung; und dass diese Bewertung keine eindeutige Behandlungsempfehlung für das Kind beinhaltet.

Wenigstes 50 Prozent aller Kinder haben mindestens eine obstruktive Bronchitis vor ihrem sechsten Geburtstag. Meistens ist ein viraler Atemwegsinfekt Auslöser. Die Minderheit dieser Kinder wird ein Asthma entwickeln. Wie stelle ich welche Diagnose? Und welche Konsequenzen ergeben sich für die Therapie?

Während für ältere Kinder in den gültigen nationalen und internationalen Leitlinien eindeutige Diagnosekriterien formuliert sind und Untersuchungen zur Diagnosesicherung vorgegeben werden, gilt dies nicht für Kinder vor dem Schulalter. Die diagnostischen Möglichkeiten im Vorschulalter sind eingeschränkt. Während sich mittels Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage die Entzündung in den unteren Atemwegen qualitativ und quantitativ beurteilen ließe, verbietet sich eine solche Diagnostik bei den meisten Kindern wegen der Invasivität. Für die klinische Routine bei unproblematischem Verlauf ist sie sicherlich nicht geeignet.

Die Messung des exhalieren Stickstoffmonoxyds als Marker für eine eosinophile Entzündung bei Asthma bronchiale ist im Vorschulalter schwierig und nicht standardisiert. Die interindividuelle Variabilität ist groß, auch eine technisch verwertbare Messung lässt eine eindeutige Diagnose nicht zu.

Die Messung der Lungenfunktion, die bei älteren Kindern zur Routine gehört, ist im Säuglingsalter wissenschaftlichen Fragestellungen vorenthalten. Im Vorschulalter hängt die Qualität der Messung von der Mitarbeit ab. Es gibt keine Evidenz, dass die Messung der Lungenfunktion hilfreich bei Diagnosestellung oder Verlaufsbeurteilung ist.

Damit bleiben zur Diagnoseeinschätzung, zur Beurteilung des klinischen Status und des Verlaufes die klinische Untersuchung und die Anamnese.

Bedeutung für die Behandlungsstrategie

Bei der Behandlung von Kindern mit obstruktiven Atemwegserkrankungen geht es in erster Linie um die Verbesserung der Lebensqualität. Klinische Studien zur medikamentösen Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen im Vorschulalter haben gezeigt, dass bei Kindern mit hohem Risiko für ein Asthma bronchiale die Symptome gebessert werden können, solange eine antiinflammatorische Therapie mit inhalativen Steroiden durchgeführt wird. Je geringer das Risiko ist, desto weniger profitieren die Kinder klinisch von einer regelmäßigen oder episodischen inhalativen Therapie. Hier ist an erster Stelle die US-amerikanische Studie von Guilbert et al. zu nennen, die im *New England Journal of Medicine* 2006 veröffentlicht wurde [8]. Kleinkinder, die bereits wenigstens vier obstruktive Bronchitiden erlitten hatten und einen positiven Asthma Predictive Index aufwiesen, wurden über zwei Jahre mit 200 µg Fluticason täglich inhalativ behandelt. Unter der Therapie hatten die Kinder signifikant weniger Symptome als die Placebo-behandelte Vergleichsgruppe. Nach Ende der Therapie war im Nachbeobachtungsjahr kein Unter-

schied zwischen Kortikosteroid-behandelten und Placebo-behandelten Kindern mehr zu beobachten. Allerdings wiesen die Fluticason-behandelten Kinder eine geringe Reduktion im Längenwachstum auf.

Zwei andere Studien, in die jüngere Kinder mit geringeren Risikofaktoren eingeschlossen und entweder kontinuierlich oder nur im Rahmen von Atemwegsinfekten mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt wurden, zeigten dagegen keinerlei Vorteil gegenüber der Placebogruppe [1, 10].

Als Behandlungsalternative steht Montelukast zur Verfügung. Für Montelukast konnte bei unselektierten Kindern mit infektinduzierter Atemwegsobstruktion eine Wirksamkeit bezüglich der klinischen Beschwerden sowohl bei episodischer als auch bei langfristiger Gabe gezeigt werden. Daten bezüglich der Asthmaprognose existieren jedoch nicht. Allerdings sind relevante Nebenwirkungen nicht beobachtet worden [2, 11]. (Die Zusammenstellung der Studien erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit; mehr Originalarbeiten sind unter [3] zitiert.)

In der Summe ergibt sich aus den verfügbaren Daten, dass inhalative Kortikosteroide und Montelukast auch bei Kleinkindern wirksam sein können, die Wirksamkeit bei der Mehrzahl der Säuglinge und Kleinkinder mit Atemwegsobstruktion aber gering ist; der erhoffte vorbeugende Effekt inhalativer Kortikosteroide hinsichtlich der Entwicklung eines Asthma bronchiale ließ sich bislang in keiner Studie belegen.

ERS Task Force

Vor dem Hintergrund, dass die bisherige Klassifizierung von obstruktiven Atemwegserkrankungen im Vorschulalter eher epidemiologisch interessant als für den einzelnen Patienten relevant ist und dass die Datenlage hinsichtlich der langfristigen und vorbeugenden Wirkung einer antiinflammatorischen Therapie eher enttäuschend ist, hat die Arbeitsgruppe der ERS eine klinische Phänotypdefinition nach zeitlichem Krankheitsverlauf vorgeschlagen:

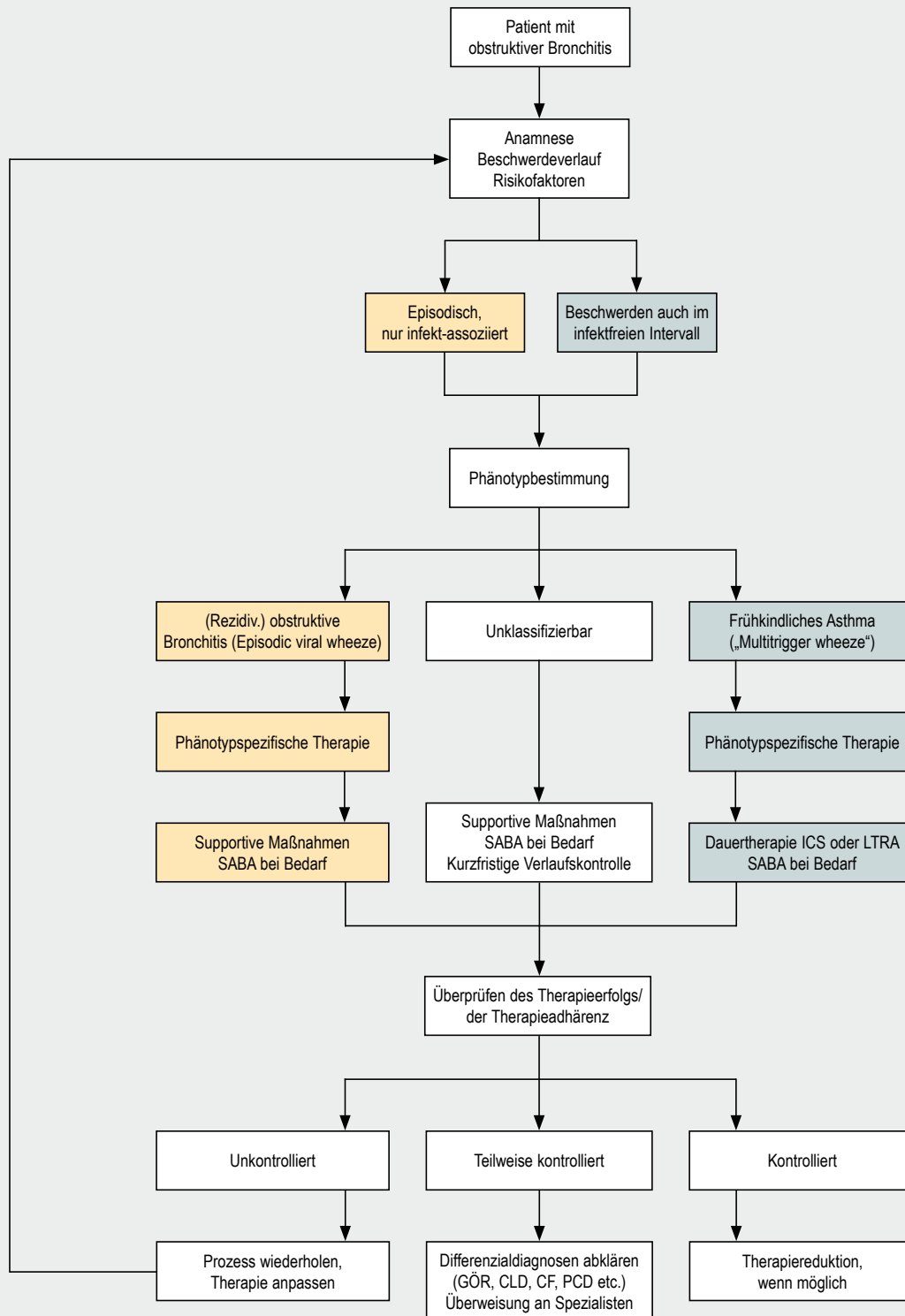
Kinder mit wiederholten obstruktiven Bronchitiden, die auch zwischen den Atemwegsinfekten symptomatisch sind, werden als „**Multiple Trigger Wheezers**“ klassifiziert, während Kinder, die lediglich im Rahmen von Atemwegsinfekten obstruktiv sind, als „**Episodic (Viral) Wheezers**“ bezeichnet werden. Eine solche Klassifikation hat den Vorteil, dass sie jederzeit und ausschließlich nach klinischen Kriterien angewendet werden kann. Bereits aus der Klassifikation nach zeitlichem Symptomverlauf ergibt sich eine Behandlungsempfehlung. Während Kinder mit nur infektassoziierten Beschwerden auch nur einer symptomatischen Behandlung im Infekt bedürfen, sollte bei Kindern, die auch unabhängig von Infekten Zeichen der Atemwegsobstruktion aufweisen, großzügig der Versuch gemacht werden, mit einer langfristigen Therapie das Beschwerdebild zu verbessern. Je mehr Hinweise auf eine allergische Genese bestehen, umso eher dürfen inhalative Kortikosteroide zum Einsatz kommen. Alternativ ist ein Behandlungsversuch mit Montelukast gerechtfertigt. Für alle Behandlungsversuche gilt, dass der Erfolg kurzfristig klinisch überprüft und die Behandlung angepasst werden soll.

Frey und von Mutius haben daraus im *New England Journal of Medicine* 2009 ein Flussdiagramm entwickelt, das klinisch leicht einzusetzen ist und eine eindeutige Behandlungsempfehlung gibt [7] (siehe Seite 17).

Für „*Episodic, viral induced Wheeze*“ ist zunächst lediglich eine symptomatische Therapie mit kurz wirksamen Betamimetika inhalativ indiziert.

Für „*Multitrigger Wheeze*“ mit Beschwerden auch zwischen den Infekten wird frühzeitig eine antiinflammatorische Dauertherapie, je nach Risikofaktoren initial mit inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrien-Rezeptorantagonisten empfohlen. Auch diese Kinder erhalten selbstverständlich symptomatisch kurz wirksame Betamimetika bei Bedarf. Die Entscheidung zwischen inhalativen Kortikosteroiden und Leukotrien-Rezeptorantagonist sollte vom Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren, wie sie im Asthma

Arbeitsdiagramm Atemwegsobstruktion bei Kleinkindern



Handlungsempfehlung nach Frey und von Mutius [7].

Predictive Index definiert sind, abhängig gemacht werden.

Wenn die Entscheidung für inhalative Kortikosteroide fällt, sollten sie in sicherer Dosis bis 400 µg Beclomethason-Dipropionat-Äquivalent eingesetzt und der Therapieerfolg nach sechs bis acht Wochen überprüft werden. Bei persistierenden Beschwerden sollte in jedem Fall spätestens nach sechs bis acht Wochen eine differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen.

Bei Kindern, die wenige Hinweise auf eine atopische Disposition haben, kann an erster Stelle ein Leukotrien-Rezeptorantagonist versucht werden. Dieser kann episodisch eingesetzt werden, sollte aber bei Beschwerden, die eine Dauertherapie rechtfertigen, auch langfristig gegeben werden.

Ziel der Behandlung ist auch für die Klein- und Vorschulkinder die Beschwerdefreiheit, damit eine normale und uneingeschränkte, altersentsprechende Entwicklung möglich ist.

Asthma bronchiale oder obstruktive Bronchitis?

Die Einteilung obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kleinkindern nach zeitlichem Verlauf kommt uns im deutschen

Sprachgebrauch entgegen. Hier sollte der Begriff „Obstruktive Bronchitis“ am ehesten synonym mit dem englischen „*Episodic (viral) Wheeze*“ verwendet werden, während „*Multitrigger Wheeze*“ im deutschen Sprachgebrauch synonym mit dem (frühkindlichen) „Asthma bronchiale“ zu verwenden ist.

Unabhängig davon, welche Diagnose man einem Kind mit wiederholten obstruktiven Atemwegsbeschwerden gibt, lehren die verfügbaren epidemiologischen Daten: Die Diagnose sollte regelmäßig überprüft werden. Phänotypen sind selten eindeutig zu klassifizieren, eine Änderung des Phänotyps im Verlauf ist jederzeit möglich. Die Behandlungsempfehlungen resultieren aus Studien, die wegen unterschiedlicher Selektionskriterien und Therapieplänen nur schwer vergleichbar sind. Studienergebnisse können auch bei höchster statistischer Signifikanz nur mit größter Einschränkung auf einzelne Patienten übertragen werden. Die Therapieentscheidung muss immer individuell sein. Es gilt die Devise, je jünger das Kind, desto zurückhaltender sollte der Einsatz inhalativer Kortikosteroide sein: So wenig wie möglich, so viel wie nötig. Oberstes Therapieziel ist die Verbesserung der Lebensqualität für die Kinder und für die Eltern [3].

Zusammenfassung

Asthma oder obstruktive Bronchitis: Die Empfehlung der ERS Task Force, Phänotypen nach dem zeitlichen Verlauf zu charakterisieren, kommt dem deutschen Sprachgebrauch entgegen. „*Episodic Wheeze*“ entspricht weitgehend der Diagnose „(Rezidivierende) Obstruktive Bronchitiden“; für Säuglinge und Kleinkinder mit Beschwerden auch zwischen einzelnen Atemwegsinfekten, die durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden („*Multitrigger Wheeze*“), kann dagegen der Begriff „(Frühkindliches) Asthma bronchiale“ verwendet werden, wenn Differenzialdiagnosen ausgeschlossen erscheinen. Frei nach Shakespeare („What is a name ...“) sollte die Behandlung aber nach dem Beschwerdebild und nicht nach der Diagnose ausgerichtet werden.

Prof. Dr. med. Monika Gappa
 Marienhospital Wesel gGmbH
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und
 Forschungsinstitut zur Prävention von
 Allergien und Atemwegserkrankungen im
 Kindesalter
 Pastor-Janßen-Str. 8–38, 46483 Wesel
 E-Mail: monika.gappa@prohomine.de

Literatur

[1] Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F: Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998–2005

[2] Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P: Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315–322

[3] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souef P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A: Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–1110

[4] Castro-Rodriguez JA: The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children.

J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 212–216

[5] Caudri D, Wijga A, CM AS, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC: Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 903–910 e901–907

[6] Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC: Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 491–498

[7] Frey U, von Mutius E: The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med* 2009; 360: 2130–2133

[8] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–1997

[9] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ: Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–138

[10] Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A: Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754–762

[11] Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, Lee AJ, Turner J, Sant M: Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 323–329

Asthma, das (un)bekanntes Syndrom

Michael Kabesch, Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Asthma wird sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter sehr häufig diagnostiziert. Seit vielen Jahren wird Asthma intensiv beforscht und dennoch sind die Ursachen und Mechanismen, die zu Asthma führen, weiterhin unklar. Unser Verständnis von Asthma ist unbefriedigend, und das spiegelt sich auch in der mangelhaften klinischen Charakterisierung und den begrenzten therapeutischen

Optionen wider. Um wirklich relevante Fortschritte in der Erforschung, Behandlung oder Prävention der Erkrankung zu machen, ist es daher unbedingt notwendig, die verschiedenen Facetten von Asthma besser zu verstehen und die Patienten über ein Niveau von „atopisches/nicht atopisches Asthma“ zu charakterisieren.

Einleitung

Asthma ist mittlerweile eine der am häufigsten gestellten Diagnosen im Kindesalter. Das klinische Bild bei Asthma ist weithin bekannt und beinhaltet das Kardinalsymptom der reversiblen bronchialen Obstruktion, das einfach durch klinische Beobachtung und Untersuchung definiert werden kann. Reversible Obstruktion ist jedoch ein basaler Mechanismus der Atemwege, der nicht pathognomonisch für eine Krankheitsentität ist. Verschiedenste Ursachen, Trigger und Reize können also zu ähnlicher Symptomatik führen.

Oft wird bei der Diagnostik reversible Obstruktion allerdings mit Asthma gleichgesetzt. Giemen ist jedoch nicht gleichbedeutend mit Asthma. Die Diagnose Asthma sollte gerade im Vorschulalter extrem zurückhaltend vergeben werden, denn hier überlappen sich verschiedene Formen des Giemens, die nicht zwangsläufig mit Asthma gleichzusetzen sind.

In den vergangenen Jahren hat sich die Auffassung durchgesetzt, dass Asthma bronchiale im Kindesalter wohl nicht nur auf einem einzigen Mechanismus beruht, sondern dass es sich vielmehr um ein Asthma-Syndrom handelt, dem viele, zum Teil bisher noch nicht genau definierte Ursachen und Auslöser zugrunde

liegen können. Die Diversität von Asthma äußert sich in der Vielzahl der Einteilungsformen des Asthma bronchiale, wie dies ausgezeichnet von Borish und Culp dargestellt wurde [1]. So wird zum Beispiel je nach Betrachtungswinkel zwischen allergischem und nicht-allergischem Asthma, zwischen Asthma, das durch Eosinophile, Neutrophile oder andere Entzündungszellen in der Lunge dominiert wird, sowie Asthma mit oder ohne Ansprechen auf eine antientzündliche Therapie unterschieden. Ein vor allem in der Pädiatrie schon lange als wichtiges Kriterium für die Diskriminierung von Asthmaformen bekanntes Merkmal ist die Einteilung nach dem Verlauf der Erkrankung.

Verlaufsformen von Asthma

Ausgehend von Kohortenstudien konnten retrospektiv die Verlaufsformen von Giemen im Kindesalter eingeteilt werden, wie dies bereits früher in einer Übersicht dargestellt wurde [2]. Die erste Kategorisierung dieser Verlaufsformen wurden von Renato Stein und Fernando Martinez anhand der Geburtskohorte aus Tucson vorgeschlagen (N=1.246) [3]. Lange Zeit beruhte diese vielzitierte Einteilung allein auf den Beobachtungen dieser einzelnen Studie, mittlerweile konnte die dort vorgeschlagene Einteilung in meh-

reren Kohorten in ähnlicher Weise bestätigt werden, zum Beispiel in der sehr großen ALSPAC-Studie (N=6.265) [4].

Giemen im Vorschulalter

Sehr frühes und vorübergehendes Giemen

In den ersten drei Lebensjahren giemen viele Kinder, oft im Rahmen von Infekten, vorübergehend. In dieser Gruppe finden sich überproportional viele Knaben und es wurde vorgeschlagen, dass es sich dabei um Kinder handelt, die anlagebedingt mit einem tendenziell engeren Bronchialsystem ins Leben starten (als Dysanapsis bezeichnet). Meist schon im Alter von drei Jahren, spätestens aber mit dem Beginn des Schulalters sind diese Kinder beschwerdefrei. Ein Zusammenhang der Beschwerden mit einer allergischen Sensibilisierung oder der Exposition gegen Allergene besteht für diese Gruppe von giemenden Kindern nicht. Ebenso scheinen diese Kinder kein erhöhtes genetisches Risiko für allergische Erkrankungen zu besitzen.

Frühes Giemen

Ebenfalls in den ersten drei Lebensjahren tritt ein weiterer Typ des Giemens auf, der in der Zeit zwischen dem dritten und dem sechsten Lebensjahr seinen Häufigkeitsgipfel erreicht. Die Symptome treten

nicht mit Allergenexposition, sondern mit Infekten, im Vergleich zur ersten Gruppe jedoch etwas später auf. In vielen Fällen tritt Giemen in dieser Gruppe jedoch nicht nur bei Infekten auf, sondern kann auch durch physikalische Ursachen wie Kälte, feuchte Luft und Nebel oder aber durch Anstrengung ausgelöst werden. Bei vielen Kindern in dieser Gruppe verlieren Infekte als Ursache für das Giemen mit der Zeit an Bedeutung und der Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung als Auslöser von Symptomen tritt in den Vordergrund.

Die klinische Diagnosestellung zum Zeitpunkt der ersten Episoden von Pfeifen und Giemen, oft im Alter von zwei bis drei Jahren, ist sehr schwierig, und eine Unterscheidung zur ersten Gruppe der frühen, transienten Giemer gelingt oft erst retrospektiv.

Giemen mit Übergang ins Asthma bronchiale

Die dritte Form des Giemens ist die des späten, persistierenden Giemens. Diese Kinder werden meist erst um das dritte Lebensjahr oder danach symptomatisch und ihre Beschwerden stehen in Zusammenhang mit atopischer Sensibilisierung. Es bestehen oft bereits früh Sensibilisierungen gegen inhalative Allergene wie Hausstaubmilben, Tierhaare oder Pollen. Überlappungen mit atopischem Ekzem, allergischer Rhinitis und frühkindlicher

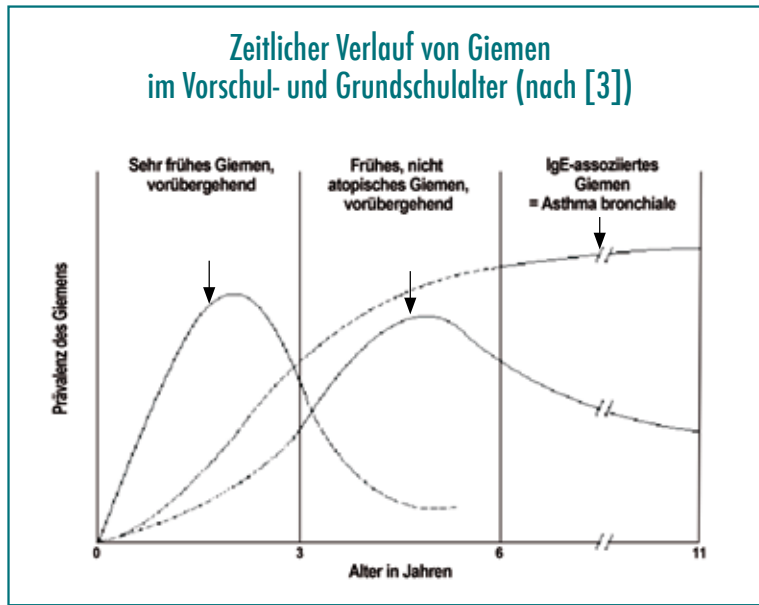


Abb. 1

Nahrungsmittelallergie kommen vor. Die Symptome von Giemen, Pfeifen und Atemnot können bei diesen Kindern auch im Zusammenhang mit banalen pulmonalen Infekten auftreten, sind aber nicht auf diesen Auslöser beschränkt. Diese Kinder verlieren ihre Symptome im Schulalter nicht, die Beschwerden nehmen in vielen Fällen sogar zu. Es handelt sich hierbei um das klassische allergische

Asthma bronchiale. Auch in dieser Gruppe besteht eine Knabenwendigkeit.

Giemen im Übergang zum Erwachsenenalter

Ein bisher im Bezug auf den Verlauf von Asthma nur wenig untersuchter Lebensabschnitt ist die Pubertät, was auch die Problematik in der klinischen Praxis widerspiegelt. Viele 14- bis 16-Jährige werden bereits von Allgemeinmedizinern oder Erwachsenenpneumologen betreut. Es scheint, dass ein großer Anteil von Kindern, die

im Grundschulalter (vor dem zehnten Lebensjahr) Asthma-Symptome zeigten, nun beschwerdefrei sind [5]. Besonders Knaben zeigten eine Tendenz zur Besserung. Besonders viele Mädchen, die bisher beschwerdefrei waren, entwickeln in diesem Alter Symptome einer obstruktiven Atemwegserkrankung. Dies führt dazu, dass in der Pubertät (ähnlich wie im Erwachsenenalter) nun das weibliche Geschlecht mehr von Asthma betroffen ist.

Giemen/Asthma mit Beginn im Erwachsenenalter

Giemen kann auch erst im Erwachsenenalter erstmalig auftreten. Oft sind Symptome dann mit berufsbedingter Exposition gegen Allergene oder Schadstoffe vergesellschaftet oder treten bei bestimmten Noxen auf, die im Kindesalter keine oder eine nur geringe Rolle spielen (z. B. Aspirin-assoziiert). Die Assoziation mit Tabakrauch ist als Trigger oder Ursache nur unzureichend

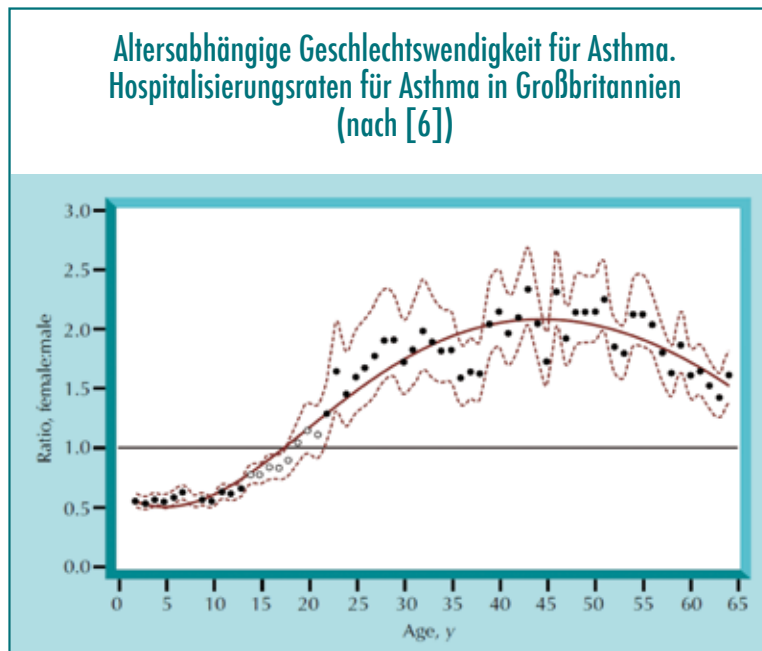


Abb. 2

geklärt und die Unterscheidung zu chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) kann schwierig sein. Ob Knaben, die in der Pubertät beschwerdefrei sind, auch im Erwachsenenalter symptomfrei bleiben, oder ob es gerade bei dieser Gruppe zu einem neuerlichen Auftreten von Asthma im jungen Erwachsenenalter kommt, bleibt bisher unklar.

Im Erwachsenenalter sind vor allem Frauen von Asthma betroffen [6]. Während im Kindesalter eine 2:1-Ratio hin zur Knabenwendigkeit besteht, ist dieses Verhältnis zwischen den Geschlechtern bei Asthma, das im Erwachsenenalter beginnt, genau umgekehrt (Abb. 2).

Vom Verlauf zur Prädiktion?

Die oben dargestellten Verlaufsformen sind, gerade auch aufgrund der Bestätigung in unterschiedlichen, sehr gut charakterisierten Kohorten als real existent anzusehen. Die Einteilung erfolgt in den Kohortenstudien retrospektiv. Prospektiv ist eine Zuordnung zu einem bestimmten Verlaufstyp oft nicht ohne weiteres möglich, obwohl gerade das im frühen Kindesalter wünschenswert und sehr hilfreich wäre.

Castro-Rodriguez und Martinez haben versucht, aus den im Vorschulalter klinisch zugänglichen Informationen einen Prädiktionsindex zu erstellen, der eine Identifizierung jener Kinder ermöglichen soll, die ein hohes Risiko für ein persistierendes Asthma bronchiale im Schulalter aufweisen [7]. Häufigkeit des Giemens, eine positive Familienanamnese für Asthma bei einem oder beiden Eltern und die Diagnose eines atopischen Ekzems beim Kind selbst sind die wichtigsten Determinanten. Eosinophilie von über 4%, Giemen auch außerhalb von Infekten und das Vorliegen einer allergischen Rhinitis beeinflussen das Risiko weiter. Die Spezifität und Sensitivität ist bei positivem Index und gelegentlichem Giemen bei 84,7% und 41,6%, bei häufigem Giemen 97,1% und 15,4%. Eine Modifizierung des Index wurde vorgeschlagen, um dem Gewicht einer frühen allergischen Sensibilisierung Rechnung zu tragen (Tab. 1). Mit diesem Index gelingt es immerhin, einen Großteil

Modifizierter Asthma-Index im Vorschulalter (nach [7])

Hauptkriterien	Nebenkriterien
1. Familienanamnese Asthma	1. Allergische Sensibilisierung
2. Atopische Dermatitis	2. Giemen ohne Infekt
	3. Eosinophilie ab 4%
mindestens 1	oder
und Häufigkeit des Giemens: gelegentlich / häufig	mindestens 2

Tab. 1

der Kinder, die allergisches Asthma bronchiale entwickeln, früh zu identifizieren. Eine wirklich befriedigende individuelle Prädiktion gelingt nicht.

Verschiedene Verläufe, verschiedene Ursachen?

Die klaren Unterschiede zwischen den verschiedenen Verlaufsformen, die in unterschiedlichen Lebensaltern beginnen (und enden), und die deutlichen Unterschiede in der Geschlechtswendigkeit in der Kindheit und im Erwachsenenalter sind Hinweise darauf, dass den unterschiedlichen Verläufen von Asthma spezifische und unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen könnten.

Tatsächlich wird diese Annahme durch die großen genetischen Studien der vergangenen Jahre bestätigt. Hier wurde gezeigt, dass der wichtigste Genlocus für Asthma im Kindesalter (Chromosom 17q21) keinerlei Einfluss auf Asthmaformen hat, die im Erwachsenenalter beginnen [8]. In einer detaillierten Untersuchung an einer französischen Kohorte, die vom Säuglingsalter bis ins fortgeschrittene Erwachsenenalter regelmäßig evaluiert wurde, war die Assoziation zwischen Asthma und den Genveränderungen auf Chromosom 17q21 dann am größten, wenn die Asthmasymptomatik um das vierte Lebensjahr begonnen hatte [9]. Asthmaformen nach dem Kindesalter zeigten keinerlei Assoziation mit dem Genort. Dies lässt Rückschlüsse darauf zu, dass Asthma im Kindesalter anders entsteht und durch andere Mechanismen beeinflusst wird als Asthma im Erwach-

senalter. Weitere, detaillierte Untersuchungen von spezifischen Phänotypen, wie den verschiedenen Verlaufsformen des Asthma im Kindesalter, sind derzeit Gegenstand von Untersuchungen in den großen Asthma-Genetik-Konsortien wie GABRIEL PEDIATRICS und EAGLE. Ebenso scheint es genetische Determinanten für die Geschlechtswendigkeit von Asthma zu geben. In genetischen Untersuchungen wurde weiterhin gezeigt, dass die genetischen Faktoren, die mit Asthma assoziiert sind, nicht dieselben sind, die IgE und Atopie beeinflussen [10]. Die einfache mechanistische Annahme, dass zuerst eine Allergie entsteht und sich daraus Asthma entwickelt, wird durch diese Befunde nicht gestützt. Genetik wird also Hinweise dafür liefern, welche Mechanismen für verschieden Asthma-Phänotypen verantwortlich sind.

Fazit

Erst wenn Ursachen und Mechanismen identifiziert sind, die für die verschiedenen Verläufe und damit die unter dem Begriff Asthma zusammengefassten Phänotypen verantwortlich sind, wird es möglich sein, den Begriff Asthma durch die eigentlichen Krankheitsentitäten zu ersetzen, die hinter diesem Begriff stehen.

*Prof. Dr. med. Michael Kabesch
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
E-Mail: Kabesch.Michael@mh-hannover.de*

Literatur

- [1] Borish L, Culp JA: Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 Jul; 101 (1): 1–8; quiz –11, 50
- [2] Kabesch M: Asthmatherapie bei Kindern und Jugendlichen. 2. Auflage ed. Berdel D, editor. Bremen: UNI-MED; 2006
- [3] Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al.: Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997 Nov; 52 (11): 946–52
- [4] Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function

- and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008 Nov; 63 (11): 974–80
- [5] Nicolai T, Pereszlenyiova-Bliznakova L, Illi S, Reinhardt D, von Mutius E: Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol* 2003 Aug; 14 (4): 280–3
- [6] Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, Timens W, Postma DS: Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep* 2007 May; 7 (2): 143–50
- [7] Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2000 Oct; 162 (4 Pt 1): 1403–6
- [8] Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S et al.: Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007 Jul 26; 448 (7152): 470–3
- [9] Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J et al.: Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008 Nov 6; 359 (19): 1985–94
- [10] Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S et al.: A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* Sep 23; 363 (13): 1211–21

Der pneumologische Fall

Langsam schlechter – höchste Gefahr!

Jürgen Seidenberg¹, Özlem Tüfekçiler¹, Sophie Christoph¹, Ulrich Baumann²

¹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Elisabeth- Kinderkrankenhaus) im Klinikum Oldenburg

² Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie an der Medizinischen Hochschule Hannover

Anfangs alles problemlos

In der 34. Schwangerschaftswoche wurde der Junge etwas zu früh geboren, aber es gab keine Probleme in den ersten Tagen nach Geburt. Kein CPAP, kein Sauerstoffbedarf, nur allmähliches Gewöhnen über zwei Wochen an das regelmäßige Atmen und Saugen an Mutters Brust ... und schon war die Entlassung avisiert.

Bei der Abschlussuntersuchung fiel dann auf, dass die Atmung etwas beschleunigt war, und die Intercostalräume sich mehr als üblich einzogen. Der Auskultationsbefund und die Sauerstoffsättigung waren normal. Das Röntgenbild zeigte eine diffuse, basal betonte flauere Verdichtung, das CRP war mit 3,4 mg/dl gering erhöht. Während einer antibiotischen Therapie mit Erythromycin über 14 Tage unter dem Verdacht einer atypischen Infektion z. B. mit Ureaplasmen oder Chlamydien, normalisierte sich

das CRP rasch innerhalb von zwei Tagen. Hinzu kamen Durchfälle, die nach Absetzen des Antibiotikums sich etwas besserten, aber fortbestanden. Auch die vermehrten Einziehungen blieben, es fanden sich weiterhin auskultatorisch keine pathologischen Geräusche. Die Sauerstoffsättigung lag bei 97%, der pCO₂ bei 45 mm Hg.

14 Tage später war der klinische Befund unverändert, das Röntgenbild der Lunge etwas gebessert, das Kind zufrieden ohne Dyspnoe, so dass bei gutem Gedeihen zunächst nur eine Blutentnahme durchgeführt wurde. Es fand sich serologisch kein Hinweis für eine CMV- oder eine Chlamydien-Infektion. Das CRP blieb weiterhin normal, das Blutbild zeigte eine Neutropenie mit 600 Neutrophilen pro µl bei normaler Lymphozytenanzahl. Das Kind hatte kein Fieber, keine Aphten und auch sonst keine Auffälligkeiten auf der Haut. Das Antibiotikum blieb abgesetzt.

Langsam schlechter

Weitere zwei Wochen später wiederum unverändert thorakale Einziehungen, so dass die Bronchoskopie zur Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) vereinbart wurde. Die kurz zuvor durchgeführte Röntgen-Thoraxaufnahme zeigte jetzt eine zunehmende interstitielle Zeichnung (Abb. 1). Die BAL war hochpathologisch mit einer deutlichen lymphozytären Alveolitis (64% aller Zellen) (Abb. 2).

Mikroskopisch fand sich zunächst kein Hinweis auf pathologische Erreger wie Aspergillen oder *Pneumocystis jirovecii* (früher *P. carinii*). Letztere sucht man insbesondere im Schleim des Cytozentrifugats, der sich mit der Pappenheimfärbung blau anfärbt und nichtgefärbte cystische Bezirke freilässt, die hochverdächtig auf den *Pneumocystis*-Erreger sind (Abb. 3). Sensitiver allerdings ist die Immunfluoreszenz-

technik, die bei diesem Kind dann auch den sicher positiven Nachweis des Erregers *Pneumocystis jiroveci* erbringen konnte. Behandelt wurde die Infektion mit 20 mg/kg KG Cotrimoxazol (TMP-Anteil) oral, und eine erste Besserung der Atemanstrengung trat erwartungsgemäß am Ende der ersten Therapiewoche ein.

Ursachensuche

Zeitgleich wurden Untersuchungen zur humoralen und zellulären Infektabwehr eingeleitet. Das IgG war mit 170 mg/dl erniedrigt, so dass Immunglobuline intravenös mit 0,4 g/kg KG substituiert wurden. IgA war ebenso niedrig mit 6 mg/dl, IgM jedoch im altersentsprechenden Normbereich. Die BAL-Lymphozyten wurden typisiert und es zeigte sich mit 0,2 ein deutlich erniedrigtes Verhältnis von T-Helfer- zu Suppressorzellen. Die Lymphozyten-Analyse aus dem Blut, das in das immunologische Labor der Medizinischen Hochschule Hannover gesandt wurde, zeigte trotz einer normalen Lymphozyten-Gesamtzahl eine deutliche Verminderung der CD3-positiven T-Zellen, und insbesondere der CD4-positiven T-Helfer-Zellen (531/μl). Säuglinge mit so wenigen Helferzellen haben ein hohes Risiko für opportunistische Infektionen. Offensichtlich war auch die Funktion der verminderten T-Zellen gestört, denn sie ließen sich nicht zu einer Produktion von inflammatorischen Mediatoren (IFN γ , IL-2, TNF α) anregen. Da keine immun-suppressive Therapie durchgeführt wurde, erhärtete diese Untersuchung den Verdacht auf das Vorliegen eines schweren kombinierten Immundefekts des T- und B-Zellsystems, abgekürzt eine so genannte SCID (severe combined immunodeficiency). Dennoch war das Bild der Lymphozytentypisie-

rung ungewöhnlich: Bei einem SCID fehlen oft auch die B-Zellen und NK-(natural killer)-Zellen, die hier vollkommen normal waren. Und auch der Mangel an T-Zellen ist meist deutlicher ausgeprägt.

Ein Hyper-IgM-Syndrom Typ 1, das ebenfalls mit einem Risiko für *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonien assoziiert ist [7] und auch bei normalem IgM als Differenzialdiagnose infrage kam, war allerdings durch den positiven Nachweis von CD154 (dem sog. CD40-Liganden) unwahrscheinlich. Auch eine HIV-Infektion als erworbene Ursache eines T-Zelldefekts konnte serologisch ausgeschlossen werden. Oder hatte sich ein Laborfehler eingeschlichen? Das Kind litt aber unter einer opportunistischen Infektion. Ein SCID musste deshalb, trotz des inkonsistenten Laborbefundes, bis zum Beweis des Gegenteils angenommen werden.

Höchste Gefahr?

Die verschiedenen Formen des angeborenen schweren kombinierten Immundefekts betreffen überwiegend das männliche Geschlecht durch einen X-chromosomal gebundenen Vererbungsgang. Der Vererbungsmodus kann aber auch autosomal rezessiv sein. Trotz des bereits bei Geburt vorhandenen Defekts der Abwehrzellen treten die ersten Krankheitserscheinungen mit schwächer werdendem mütterlichen Nestschutz typischerweise erst ab dem zweiten bis sechsten Lebensmonat auf. Die Infektionen verlaufen häufig atypisch, z. B. durch seltene Erreger wie *Pneumocystis*, Mykobakterien, *Candida*, Aspergillen, Herpesviren etc. oder verlaufen besonders schwer und multiple Organe betreffend in Form einer fulminanten Sepsis. Weitere Symptome können Ekzeme sein oder auch persistie-



Abb. 1: Diffuse milchglasartige Verschattung beider Lungen mit basaler Betonung. Thymus ist vorhanden.

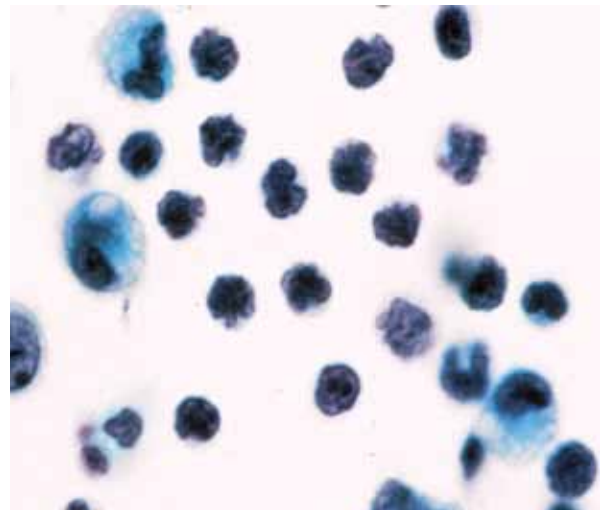


Abb. 2: Zellzentrifugat aus der broncho-alveolären Lavage: Die deutliche Vermehrung der Lymphocyten (> 15 %) bei verminderter Anzahl von Makrophagen (große Zellen mit hellblauem Plasma, normal > 80 %) spricht für das Vorliegen z.B. einer chronischen Infektion mit entweder Viren (CMV, EBV, HIV) oder *Pneumocystis jirovecii*.

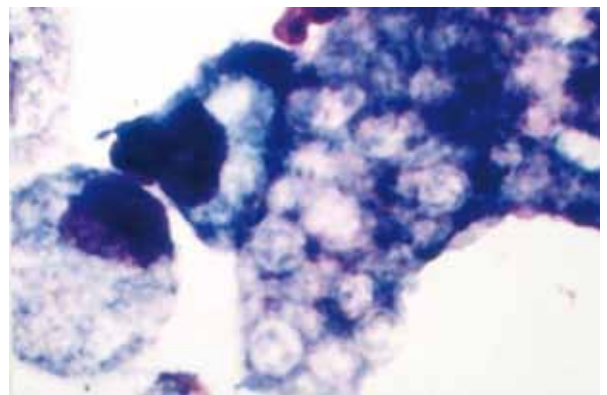


Abb. 3: Zellzentrifugat aus der broncho-alveolären Lavage in üblicher Pappenheim-Färbung: Nicht gefärbte runde zystische Formationen mit punktförmigen Inhalt im blau gefärbten Schleim sind verdächtig für *Pneumocystis jirovecii*.

rende Diarrhoen und eine dadurch bedingte Gedeihstörung. Auch Neutropenien sind in Kombination mit verschiedenen Immundefekten beschrieben. Eine Besonderheit bei SCID stellen früh auftretende erythematöse Hauterscheinungen dar. Diese fallen, anders als die Atopische Dermatitis, bereits bei der Geburt oder innerhalb der ersten beiden Lebenswochen auf. Charakteristisch sind dabei Planar- und Palmar-Erytheme. Sie entstehen durch mütterliche Lymphozyten, die in kleiner Zahl über die Placenta in den kindlichen Blutkreislauf gelangen und sich dann gegen das für sie fremde Gewebe des Kindes richten. Bei gesunden Kindern werden die mütterlichen Lymphozyten vom intakten Immunsystem dagegen rechtzeitig unschädlich gemacht.

Bei der Diagnose SCID führen die opportunistischen Infektionen früher oder später unweigerlich zum Tod, so dass, bis auf wenige Ausnahmen (dem sog. ADA-SCID), nur eine rasche Knochenmarkstransplantation eine dauerhafte, aber auch kurative Überlebenschance eröffnet. Bis dahin sind eine Umkehrisolation, eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol gegen *Pneumocystis* und ggf. Antimykotika oder Breitbandantibiotika sowie die regelmäßige Substitution mit Immunglobulinen eine lebenserhaltende Notwendigkeit. Unbedingt vermieden werden müssen Lebendvakzinen (BCG) und die Transfusion unbestrahlten Bluts, da bereits die kleine Anzahl von Spender-Lymphozyten in den Blutkonserven schwere Entzündungen auslösen können – ganz ähnlich zu den placentar übertragenen mütterlichen Lymphozyten.

Je früher die Verdachtsdiagnose SCID gestellt wird, desto besser sind die Chancen für das Kind, auch mit darniederliegender Infektabwehr ausreichend lange ohne schwere Infektion zu überleben und die kurative Knochenmarkstransplantation zu erhalten. Das Kind wurde deshalb umgehend in die Medizinische Hochschule nach Hannover verlegt.

Zweifel bestätigt

In der Hoffnung, dass der pathologische T-Zellbefund eventuell ein trans-

portbedingter Artefakt sein könnte, vereinbarten die Autoren, die Untersuchung der Lymphozyten vor Ort zu wiederholen, unmittelbar nachdem das Kind verlegt wurde. Und so war es auch: Die Kontrolle zeigte nun eine normale Anzahl von CD3- und CD4-Zellen mit normaler Funktion und Proliferation. Die Erklärung: Niedrige Temperaturen während des Transports können zu einer selektiven Abnahme und Inaktivierung der CD3- und CD4-pos. T-Zellen führen. Im Laborversuch sind solche Veränderungen bereits bei Lagertemperaturen unter 13°C nachweisbar [3].

Die gute Nachricht

Nicht immer muss einer Pneumonitis mit *Pneumocystis jiroveci* im Säuglingsalter ein dauerhafter Immundefekt zugrunde liegen. In den vergangenen Jahren wurde an der Kinderklinik in Oldenburg bei vier Säuglingen eine solche Lungenerkrankung diagnostiziert, die durchaus auch ausgeprägt war, auch in Kombination mit einem CMV-Nachweis in der BAL, ohne dass ein relevanter Immundefekt nachgewiesen werden konnte. Die dreiwöchige Therapie der Erkrankung mit hochdosiertem Cotrimoxazol und die Fortführung als Prophylaxe bis zum Abschluss des ersten Lebensjahres hatten zum Ergebnis, dass danach die Kinder auch ohne Therapie nicht wieder erkrankten. Hierzu gibt es bestätigend einige wenige Fallberichte in der Literatur [2, 9–12]. Risikofaktoren sind ein Alter zwischen sechs Wochen und sechs Monaten, ein niedriges Geburtsgewicht, Untergewicht und ein längerer Krankenhausaufenthalt [2].

Insbesondere Frühgeburtlichkeit und Unterernährung sind mit erniedrigten IgG-Spiegeln verbunden, so auch des *Pneumocystis*-spezifischen IgG-Wertes [4]. Nicht nur T-Zellen, sondern auch B-Zellen und das spezifische IgG sind verantwortlich für die Abwehr von *P. jiroveci* [6]. Folatmangel kann die T-Zellfunktion beeinträchtigen und eine Erkrankung durch *Pneumocystis* begünstigen [1]. Der alleinige Nachweis des Erregers ist im Säuglingsalter kein Hinweis auf eine schwerwiegende Erkrankung, da insbesondere zwischen Tag 50 und 120 der

Erreger bereits bei Säuglingen mit nur balem Infekt nachweisbar ist, nicht aber bei älteren Kindern [8]. Für eine Nachreifung in der Abwehr des Erregers spricht die Beobachtung im Mausmodell, dass bei Neugeborenen die Clearance der *Pneumocystis*-Erreger deutlich verzögert ist im Vergleich zu Erwachsenen [5].

Neue Hoffnung

Eventuell doch nur eine Ausreifungsstörung des Immunsystems? Die lymphozytäre Alveolitis ist mittlerweile deutlich gebessert, und *Pneumocystis* nicht mehr nachweisbar. Doch noch persistiert die hyporegenerative Neutropenie (keine antineutrophile Antikörper nachgewiesen) und die (transitorische?) Hypogammaglobulinämie. Wir bleiben wachsam!

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg
Klinikum Oldenburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Elisabeth-Kinderklinikhaus)
Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg
E-Mail: seidenberg.juergen@klinikum-oldenburg.de

Literatur

- [1] Crighton G, Haeusler G, Pati N, Connell TG: *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in an infant with severe folate deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2011 (epub).
- [2] Craiu M, Stan I, Cernatescu I, Sajin M, Georgescu A, Avram P: *Pneumocystis pneumonia* in infants. *Pneumologia* 2005; 54 (3): 158–162.
- [3] Ekong T, Hill AM, Gompels M, Brown A, Pinching AJ: The effect of the temperature and duration of sample storage on the measurement of lymphocyte subpopulations from HIV-1-positive and control subjects. *J Immunol Methods* 1992; 151 (1.2): 217–225.
- [4] El Gebaly WM, El-Nassery SM, Sadaka HA: Serum IgG antibody response to *Pneumocystis carinii* among immunosuppressed, malnourished and healthy rats. *J Egypt Soc Parasitol* 1996; 26 (1): 63–71.
- [5] Garvy BA, Qureshi MH: Delayed inflammatory response to *Pneumocystis carinii* infection in neonatal mice is due to an inadequate lung environment. *J Immunol* 2000; 165: 6480–6486.
- [6] Harmsen AG, Stankiewicz M: T cells are not sufficient for resistance to *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. *J Protozool* 1991; 38 (6): 44S–45S.
- [7] Heimig R, Beushausen T, Liebner T, Seidenberg J, Roesler J: Life threatening pneumocystis carinii pneumonia in a 4-month-old boy with hyper-IgM

syndrome. Monatsschr Kinderheilkd. 1993; 141 (11): 860–863.

[8] Larsen HH, von Linstow M, Lundgren B, Hogh B, West H, Lungren JD: Primary Pneumocystis infection in infants hospitalized with acute respiratory infection. Emerg Infect Dis 2007; 13 (1): 66–72.

[9] Leung TF, Ng PC, Fok TF, Wong MC, Cheung KL, So KW: Pneumocystis carinii pneumonia in an immunocompetent infant with congenital cytomegalovirus in-

fection. Infection 2000; 28 (3): 184–186.

[10] Panero A, Roggini M, Papoff P, Moreti C, Contini C, Bucci G. Pneumocystis carinii pneumonia in preterm infants: report of two cases successfully diagnosed by a non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage. Acta Paediatr 1995; 84 (11): 1309–1311.

[11] Royce FH, Blumberg DA: Pneumocystis carinii isolated from lung lavage fluid in an infant with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2000; 29 (3): 235–238.

[12] Stagno S, Pifer LL, Hughes WT, Brasfield DM, Tiller RE: Pneumocystis carinii pneumonitis in young immunocompetent infants. Pediatrics 1980; 66 (1): 56–62.

Aktueller lesenswerter Übersichtsartikel:

Carmona EM und Limper AH: Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. Ther Adv Respir Dis 2011. 5: 41–59. Online Version über <http://tar.sagepub.com/content/5/1/41>

Aktuelle Fragen an den Allergologen

Bei Erdnuss-Sensibilisierung ohne bisherige Exposition oral provozieren?

Liebe Experten,

ein 7-jähriges Mädchen mit bekanntem Asthma bronchiale hat, wie die Mutter berichtet, als Kleinkind perioralen Ausschlag nach Erdnüssen bekommen, seitdem Erdnüsse gemieden und nie wieder einen Ausschlag bekommen. Das Erdnuss-spezifische IgE liegt bei 49,9kU/l (CAP Klasse 4). Sollte dieses Mädchen mit einem Notfallset ausgestattet werden und sollte sie vorher „oral belastet“ werden?



Dr. Katharina Blümchen*, PD Dr. Kirsten Beyer* und Prof. Dr. Bodo Niggemann*

* Charité Berlin, Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, + DRK-Kliniken Berlin-Westend, Pädiatrische Allergologie und Pneumologie

Da die Prävalenz der Erdnussensibilisierung in Deutschland im Kindesalter aufgrund von serologischen Kreuzreaktionen zu Gräsern und Birke mit 10 Prozent sehr hoch ist [1], aber nur ein geringer Teil der Kinder (ca. 0,5–1 Prozent) auch wirklich an einer klinisch relevanten Erdnussallergie leidet (vorläufige Daten der EuroPre-

vall-Studie), werden allergologisch tätige Ärzte in Zukunft mit Erdnussensibilisierungen häufig konfrontiert werden. Somit stellt der obige Fall ein typisches Szenario dar.

Zunächst zur Fragestellung, ob dieses Kind „oral belastet“ (= oral provoziert) werden soll. Antwort: Ja.

1. Der Nachweis einer Sensibilisierung gegen Erdnuss bedeutet nicht gleichzeitig, dass eine klinisch relevante Allergie vorliegt. Einige Kinder haben selbst bei maximaler Sensibilisierung gegen Erdnuss (spezifisches IgE >100 kU/l) keine klinischen Symptome.
2. Erdnüsse kommen in vielen Speisen versteckt vor. Eine lebenslange strikte Allergenvermeidung ist fast unmöglich. Die jährliche Inzidenzrate einer

versehentlichen Ingestion mit anschließender allergischer Reaktion bei erdnussallergischen Kindern beträgt ca. 14 Prozent [2]. Wenn über fünf Jahre, wie im oben beschriebenen Fall, keine allergischen Reaktionen aufgetreten sind, ist es eher fraglich, ob trotz Sensibilisierung eine klinisch relevante Allergie vorliegt. Anamnestisch wäre es natürlich hilfreich zu wissen, wie strikt die Diät auch im Kindergarten oder in der Schule durchgeführt wurde.

3. Auch die von der Mutter im Kleinkindalter beschriebene Reaktion auf Erdnuss mit „perioralem Ausschlag“ ist nicht eindeutig genug, um den Gefährdungsgrad sicher abzuschätzen. Eine allergologische Abklärung einschließlich oraler Provokation wäre bereits damals hilfreich gewesen.

4. Die Diagnose einer Erdnussallergie ist nicht nur für die Patienten, sondern auch für die ganze Familie sehr belastend. Es muss eine strikte Diät eingehalten werden, die Kinder müssen permanent ein Notfallset mit sich führen und die Familie lebt in ständiger Angst vor akzidentellen Ingestionen. Dies führt zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität, die noch ausgeprägter ist als z. B. bei Familien mit Kindern mit Diabetes mellitus [3]. Daher ist eine eindeutige Diagnose wichtig.
5. Einer von fünf Erdnussallergikern entwickelt über die Jahre eine klinische Toleranz gegenüber Erdnuss [4]. Selbst wenn also das Mädchen im Kleinkindalter eine Erdnussallergie hatte, besteht die Möglichkeit, dass die klinisch relevante Allergie nun mit sieben Jahren nicht mehr besteht.

Zur Fragestellung, ob dieses Kind ein Notfallset benötigt. Antwort: Ja, wenn die orale Provokation positiv ausfällt und somit die Diagnose einer Erdnussallergie gestellt wurde.

1. Charakteristisch für eine Erdnussallergie ist die Schwere der allergischen Reaktion – auch zum Teil auf nur kleinste Mengen des Allergens. Erdnüsse stellen weltweit die häufigste Ursache schwerer, z. T. tödlicher anaphylaktischer Reaktionen dar. Alleine deswegen braucht die Patientin bei gesicherter Erdnussallergie ein Notfallset.
2. Bei der Patientin besteht darüber hinaus ein Asthma bronchiale. Asthmastiker mit einer systemischen Nahrungsmittelallergie sind besonders gefährdet, eine anaphylaktische Reaktion bei versehentlichem Genuss des Allergens zu erleiden [5]. Daher wird bei ihnen unabhängig vom Nahrungsmittelallergen das Verordnen eines Notfallsets empfohlen.
3. Dieses Set sollte einen Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Applikation, ein Beta-2-Sympathikomimetikum zur Inhalation und zusätzlich ein orales Antihistaminikum und ein rektales/orales Steroid enthalten. Die Anwendung des Adrenalin-Autoinjektors

sollte mit der Familie geübt werden. Ein Anaphylaxie-Pass sollte ausgestellt und erklärt werden. Des Weiteren sollte die Familie, falls örtlich möglich, an ein Schulungsprogramm der „Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie-Training and Education“ (AGATE) vermittelt werden.

Etwas schwieriger ist die Beantwortung der Frage, ob dieses Mädchen bis zum Termin der stationären Provokation ein Notfallset benötigt, da dafür keine Leitlinien oder Studienauswertungen vorliegen:

1. Bis zum Provokationstermin sollte eine strikt erdnussfreie Diät durchgeführt werden.
2. Aufgrund des Asthma bronchiale sollte die Patientin immer ein inhalatives Beta-2-Sympathikomimetikum mit sich führen.
3. Ob die Patientin ein vollständiges Anaphylaxie-Notfallset (einschließlich Adrenalin-Autoinjektor) benötigt, kann nur nach individueller Risikoabschätzung entschieden werden. Folgende Faktoren spielen bei der Entscheidungsfindung sicherlich eine Rolle: a) die Höhe der Erdnuss-Sensibilisierung, b) wie strikt die erdnussfreie Diät bislang durchgeführt wurde, c) ob eine strikte erdnussfreie Diät von der Familie/Kita/Schule bis zum Provokationstermin durchgeführt werden kann, d) wie ängstlich die Eltern sind. Wenn sich z. B. beim oben beschriebenen Fall bei genauem Nachfragen herausstellt, dass die Eltern Spuren von Erdnüssen in den vergangenen Jahren nicht strikt gemieden haben und die Sensibilisierung fallend ist, scheint es unwahrscheinlicher, dass eine Erdnussallergie vorliegt. Wenn eine strikte Allergenmeidung bis zur Provokation möglich ist und die Eltern darüber aufgeklärt sind, dass ein Restrisiko bestehen bleibt, sie aber mit der Entscheidung einverstanden sind, benötigt die Patientin – aus unserer Sicht – kein Notfallset. Wir empfehlen, die Familie darin zu schulen, allergische Symptome zu erkennen und im Zweifel den Notarzt zu verständigen. Wenn die Eltern sehr ängstlich sind oder ein striktes Aller-

genmeiden nicht möglich ist, sollte ein Notfall-Set verschrieben werden.

Da häufig auch andere, ähnliche Szenarien vorkommen, möchten wir zwei weitere darstellen:

1. *Ein Kind weist eine Erdnussensibilisierung auf, isst aber Erdnüsse ohne Probleme:* Eine Provokation ist nicht nötig, da dieses Kind keine Erdnussallergie hat. Es sollte allerdings weiterhin regelmäßig Erdnüsse zu sich nehmen, da die natürliche orale Toleranz bei gegebener Sensibilisierung sonst wieder verloren werden könnte. Das Mitführen eines Notfallsets ist nicht nötig.
2. *Ein Kind weist eine Erdnussensibilisierung auf und berichtet über objektive allergische Sofortreaktionen im zeitlichen Zusammenhang nach Erdnussgenuss:* Hier ist eine rasche Provokation nicht notwendig, da eine klinisch relevante Allergie sehr suggestiv ist. Dieser Patient benötigt eine Diätberatung zur strikten Allergenvermeidung und sollte ein Notfallset (einschließlich Adrenalin-Autoinjektor) erhalten und darin eingewiesen werden. Zur eindeutigen Diagnosesicherung oder auch zum Beweis einer spontanen Toleranzentwicklung empfehlen wir, dass dieser Patient in ein bis zwei Jahren eine Provokation erhält.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Katharina Blümchen
Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: nina.bluemchen@charite.de*

Literatur

- [1] Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W: Allergische Erkrankungen Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGs). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50: 701–10
- [2] Yu JW, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y, et al.: Accidental ingestions in children with peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 466–72
- [3] Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO:

Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr. Allergy Immunol* 2003; 14 (5): 378–82

[4] Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA: The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 367–74

[5] Pumphrey RS, Gowland MH: Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1018–9

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,
Schwerpunkt Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, UKSH Campus Lübeck,
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, E-Mail: kopp@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Evidenzbasierte Langzeitbehandlung der atopischen Dermatitis

Stellungnahme der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe Atopisches Ekzem und allergische Hauterkrankungen der GPA zur Meta-Analyse von Schmitt et al. zur proaktiven Therapie bei AD

Frank Ahrens, Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg, für die AG Atopisches Ekzem und allergische Hauterkrankungen der GPA

Schmitt et al. [1] legen das Rasiermesser der evidenzbasierten Medizin an die Studien zur Langzeitbehandlung des atopischen Ekzems und publizieren eine Metaanalyse der bisher bekannten Daten. Mehr als 1.000 Studien wurden im Hinblick auf ihre Methodik ausgewertet. Die Hürden waren hoch. Nur vehikelkontrollierte doppelblinde, randomisierte, prospektive Studien wurden berücksichtigt. Die Methoden der Cochrane-Collaboration wurden benutzt. Ziel war es, die anti-entzündliche Therapie mit topischen Kortikosteroiden (TCS) und topischen Calcineurininhibitoren (TCI) im Hinblick auf Effektivität und Verträglichkeit in der Vorbeugung erneuter Ekzemschübe zu untersuchen. Die Gabe erfolgte je nach Schema ein- bis dreimal pro Woche. Stichwort: proaktive Therapie oder Wochenendtherapie ...

Neun Studien berücksichtigt

Übrig blieben am Ende nur neun Studien, die die strengen Kriterien erfüllten.

Vier Studien fanden sich zur Therapie mit Fluticasonpropionat. Dabei sind in einer Studie Patienten ab drei Monaten enthalten. Die anderen Studien schlossen Patienten ab vier Jahren, zwölf Jahren bzw. 15 Jahren ein. Gemeinsames Prinzip war der Beginn mit ein- bis zweimal täglicher Anwendung über maximal vier Wochen und dann der Übergang auf eine einmal tägliche Langzeittherapie an zwei aufeinander folgenden Tagen in der Woche (Wochenendtherapie). Endpunkte waren die Veränderung des Hautstatus (SCORAD) bzw. die Rückfallrate. Als unerwünschte Ereignisse wurden vermehrt Virusinfektionen beobachtet. Hautverdünnung trat nicht auf, aber bei zwei von 44 Kindern wurde eine Suppression der Hypophysen-Nebennierenachse gefunden.

Die Tacrolimus-Studien schlossen Kinder über zwei Jahren ein. Es wurde mit zweimal täglicher Applikation begonnen (randomisiert gegen ein topisches Steroid). Nach fast vollständiger Normalisierung des Hautbefundes wurde eine 40-wöchige Behandlung mit zwei- oder

dreimaliger Gabe pro Woche abgeschlossen. Häufigste Nebenwirkung war ein Hautbrennen. Einzelne Krebsfälle waren möglicherweise zufällig.

Eine weitere Studie war mit Methylprednisolon-Aceponat erfolgt. Eingeschlossen waren Jugendliche und Erwachsene über zwölf Jahre. Die Behandlung begann mit einmal täglicher Anwendung unter vier Wochen, dann wurde über 16 Wochen an zwei aufeinander folgenden Tagen pro Woche therapiert. Eine Hautatrophie wurde nicht beobachtet.

Proaktive Therapie ist wirksam

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die proaktive Therapie wirksamer ist als die Therapie mit der Salbengrundlage allein. Die Ergebnisse lassen außerdem den Schluss zu, dass eine effektive Langzeittherapie mit Fluticasonpropionat, Tacrolimus und Methylprednisolonaceponat möglich ist. Eine direkte Vergleichbarkeit der Studien ist nicht gegeben, aber die Behandlung mit Fluticason ist mög-

cherweise etwas effektiver. Die Studiendauer mit den topischen Steroiden war kürzer als die mit dem Calcineurininhibitor. Dies ist aber wahrscheinlich nicht für den besseren Effekt der topischen Steroide verantwortlich, da die Ergebnisse längerfristig eher besser wurden.

Kommentar

Diese Metaanalyse ist außerordentlich verdienstvoll, da die Möglichkeiten der Langzeittherapie erstmalig im Licht der evidenzbasierten Medizin zusammengetragen wurden. Für die Anwendung der

Langzeittherapie ist die Tür jetzt offen, obwohl wir hoffen, dass auch noch weitere Präparate in Langzeitstudien ihre Fähigkeiten erweisen. Persönliche Erfahrungen mit anderen antientzündlichen Präparaten und Therapieschemata sind vielerorts vorhanden, aber wo sind die großen Studien auch zu den anderen topischen Steroiden mit verbessertem therapeutischen Index?

Aktuell werden die Patienten mit persistierenden Ekzemen von den Ergebnissen der Schmittschen Metaanalyse profitieren.

Dr. med. Frank Ahrens
Altonaer Kinderkrankenhaus
Bleickenallee 38, 22763 Hamburg
E-Mail: Frank.Ahrens@kinderkrankenhaus.net

Literatur

[1] Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C: Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011 Feb; 164 (2): 415–28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10030.x. Epub 2010 Nov 23.

Konsens der Eminenz?

Stellungnahme der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe Prävention der GPA zum Konsensuspapier „Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter“, Monatsschrift Kinderheilkunde 2010

Matthias Kopp, Univ.-Klinikum Lübeck, für die AG Prävention der GPA

Im Juli 2010 erschien in der Monatsschrift *Kinderheilkunde* ein Konsensuspapier mit dem Titel „Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter“, das gemeinsam von „relevanten Fachorganisationen und Institutionen“ im Auftrag des Netzwerks „Junge Familien“ (auf eine Initiative des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz) publiziert wurde. Das Anliegen dieses Konsensuspapiers zielt ohne Frage in die richtige Richtung, nämlich sich auf einheitliche Botschaften in den Ernährungsempfehlungen zu einigen, die von allen aktiven Berufsgruppen in der Beratung von jungen Familien getragen werden können.

Allerdings muss aus unserer Sicht nicht nur die verwendete Methodik, sondern auch die erzielte Ergebnisqualität kritisch hinterfragt werden.

Zur Methodik:

Die Autoren schreiben, dass als Quelle für das Konsensuspapier „Broschüren in der jeweiligen aktuellen, derzeit erhältlichen Ausgabe (und) sonstige Veröffentlichungen entweder in gedruckter Form oder auf der Homepage der jeweiligen Organisationen“ dienen.

Des Weiteren schreiben die Autoren: „**Ergänzend** wurden wissenschaftliche Publikationen (...) gesichtet.“ Im weiteren Verlauf wurden diese Ergebnisse „mit den Mitgliedern des wissenschaftlichen Beirates des Netzwerkes **diskutiert**“.

Aus unserer Sicht wäre ein umgekehrtes Vorgehen angebracht gewesen: Unseres Erachtens müssen die publizierten Leitlinien die entscheidende Basis für Empfehlungen im Alltag sein. Dort wo sich Abweichungen zu aktuell publizierten Broschüren ergeben, sollten die-

se Differenzen aufgezeigt und geändert werden.

Zur Ergebnisqualität:

Einheitliche Botschaften setzen eine sorgfältige Recherche und eine korrekte Wiedergabe der wissenschaftlichen Publikationen voraus. Daher muss an dieser Stelle auch auf einen gravierenden inhaltlichen Fehler hingewiesen werden, der das Thema Allergie-Prävention betrifft:

Bei der Bewertung von HA-Nahrung heißt es: „Der Schutzeffekt der HA-Nahrung wird jedoch häufig überschätzt, so die Experten/Expertinnen. Die GINI-Studie zeigte, dass eine Wirkungsgröße bei 10 Prozent liegt. Deshalb müssen Eltern darauf hingewiesen werden, dass andere vorbeugende Maßnahmen berücksichtigt werden müssen, die weitaus bedeutender sind.“

Hierzu ist anzumerken: Die angegebene Zahl von 10 Prozent Reduktion der Rate der atopischen Dermatitis ist nicht korrekt. Der Schutzeffekt liegt nach den Angaben der zitierten Publizierten vielmehr zwischen 25 und 30 Prozent. Falsch ist auch, dass die aufgezählten „anderen vorbeugenden Maßnahmen“ weitaus bedeutender seien. Das Konsensuspapier nennt hier sehr allgemeine Formulierungen wie beispielsweise „keine Katzen oder andere felltragende Haustiere

anzuschaffen; Lacke und Farben, die lösemittelarm sind, zu verwenden und Wohnungen an stark befahrenen Straßen nur zu verkehrsarmen Zeiten mehrmals kurz am Tag zu lüften“. Zu diesen Ausführungen liegen entweder sehr heterogene Daten vor (Haustierhaltung), oder diese Aussagen sind gar nicht evidenzbasiert. Die hierdurch vorgenommene Gewichtung der S3-Leitlinie ist somit mehr evidenz- denn evidenz-basiert. Aus der Sicht der Arbeitsgruppe Prävention der

GPA sollten die Ausführungen des Konsensuspapiers in diesem Punkt richtiggestellt werden.

*Prof. Dr. Matthias Kopp
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck, Leiter des Schwerpunktes
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
E-Mail: kopp@paedia.ukl.mu-luebeck.de*

Die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA im Porträt

Die WAG Prävention

So lange die Prävalenz der „Volkskrankheit“ Allergie weiter zunimmt und kurative Therapieansätze nur begrenzt zur Verfügung stehen, bleibt die Prävention von Atopischer Dermatitis, Allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale eine der großen Herausforderungen. Die „Hygienehypothese“ hat in den vergangenen Jahren viele klinische und epidemiologische Studien zur Folge gehabt. Sehr konsistent hat sich dabei gezeigt, dass das Aufwachsen und Leben auf dem Bauernhof mit einem protektiven Effekt für allergische Sensibilisierung und allergische Erkrankungen einhergeht. Allerdings liegt noch einiges an Arbeit vor uns, bevor wir diese Beobachtungen in praktische Empfehlungen umsetzen können.

Die wissenschaftliche Arbeitsgruppe „Prävention“ möchte sich in den nächsten Jahren folgender Aufgaben annehmen:

- 1) In der AG Prävention werden aktuelle Stellungnahmen und Informationsmaterial zu den Themen
 - Säuglingsernährung (Beikosteführung, Stillen),
 - Präbiotika und Probiotika
 - Stellenwert der (frühen) Allergiediagnostik und

- Wohnraumanierung (Tierhaltung, Milben-Encasing, Passivrauchen) erstellt. Mitglieder der AG Prävention waren aktiv an der Erstellung der neuen AWMF-S3-Leitlinie „Allergieprävention“ beteiligt. In regionalen Fortbildungsveranstaltungen zum Thema werden diese Informationen an niedergelassene Kinderärzte weitergegeben und diskutiert. Aktuell ist eine Presseerklärung zum Thema Allergieprävention erarbeitet und publiziert worden.

- 2) Im Rahmen der Arbeitsschutzuntersuchung für Lehrberufe, die noch in die jugendmedizinische Betreuung fallen, sind bei jungen Patienten mit allergischen Erkrankungen oft sehr konkrete Beratungsgespräche vor der Berufswahl erforderlich. Hierzu gibt es bislang nur wenig gesicherte Empfehlungen für den Berufsalltag. Die AG Prävention hat es sich daher unter Leitung von PD Dr. Christian Vogelberg zur Aufgabe gemacht, für Jugendliche in der Phase der Berufsfindung entsprechende Empfehlungen zu erarbeiten und zu verbreiten.

- 3) Ein weiterer Schwerpunkt der AG Prävention liegt in der Schulung

von medizinischem Fachpersonal in der Präventionsberatung. Hier werden unter der Leitung von Dr. Thomas Lob-Corzilius Module für die Fortbildung zur/zum Präventions-Assistentin/-Assistenten erarbeitet und entsprechende Schulungsprogramme angeboten.

Die Arbeitsgruppe trifft sich zwei Mal pro Jahr. Bei diesen Treffen werden u. a. aktuelle Arbeiten zur Allergieprävention inhaltlich diskutiert und kommentiert. Für dieses Jahr plant die AG Prävention gemeinsam mit dem Präventions- und Informationsnetzwerk Asthma- und Allergien (pina) eine Informationswoche rund um das Thema „Prävention“ in Lübeck.

Die Koordinatoren der WAG Prävention:

*Prof. Dr. Matthias Kopp, Lübeck
E-Mail: kopp@paedia.ukl.mu-luebeck.de*

*PD Dr. Christian Vogelberg, Dresden
E-Mail: Christian.Vogelberg@uniklinikum-dresden.de*

Erkennung von Allergenen durch das Immunsystem – Was sind Epitope?

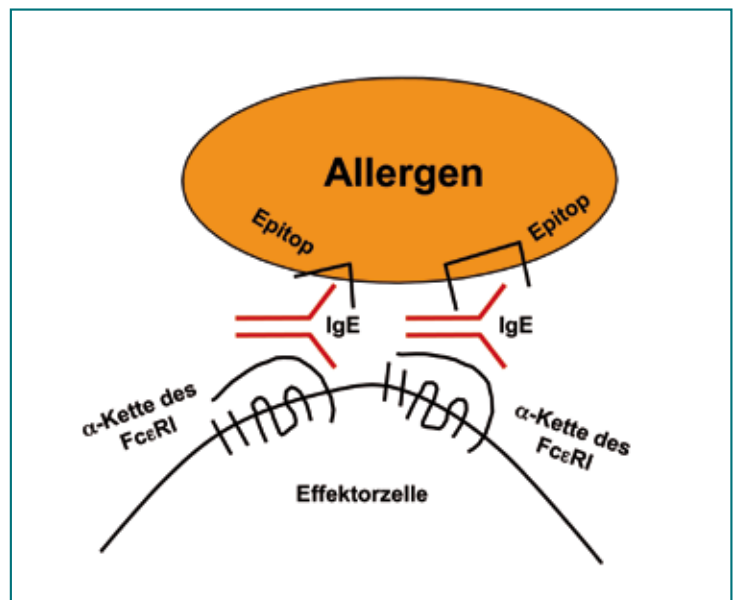
Albrecht Bufe, Ruhr-Universität Bochum, Experimentelle Pneumologie

Wenn wir wissen wollen, wie Allergene ihre Wirkung auf den menschlichen Organismus ausüben, müssen wir uns mit den Wechselwirkungen zwischen den allergenen Molekülen und den erkennenden Strukturen des Immunsystems beschäftigen. Ein Allergen wird zumeist über die Schleimhaut, aber auch über die Haut und subkutan in den Körper aufgenommen. Dort wird es frühzeitig durch immunkompetente Strukturen erkannt – vor allem durch Aufnahme in Antigen-präsentierende Zellen (APC) und durch Antikörper, entweder zellgebunden oder gelöst. Bei diesen Prozessen spielen vor allem Epitope eine entscheidende Rolle, weil sie so etwas wie Erkennungsmerkmale des Antigens für das Immunsystem darstellen. Wegen der fundamentalen Bedeutung von Epitopen befasst sich folgendes Kapitel mit diesen Molekülstrukturen.

Allgemeine Bedeutung von IgE und T-Zell-Epitopen

Für die Pathogenese der Typ-I-Allergie sind die IgE-bindenden Epitope und die T-Zell-Epitope auf Allergenen von großer Bedeutung [1, 2]. Dies hängt zum einen damit zusammen, dass IgE-Antikörper zentral an der Auslösung einer Typ-I-allergischen Reaktion beteiligt sind. Die Interaktion zwischen Allergen, dem IgE und der Mastzelle oder dem Basophilen ist das entscheidende Ereignis bei der Auslösung allergischer Symptome. Polyklonales IgE bindet über den hochaffinen IgE-Rezeptor, FcεRI, an die Mastzelle (Abb. 1).

Abb. 1:
Das entscheidende Ereignis bei der Auslösung allergischer Symptome: die Interaktion zwischen Allergen, IgE und Effektorzelle (Mastzelle).



Definition der Epitope

Epitope werden definiert als spezifische Abschnitte auf antigen wirkenden Molekülen, an die Antikörpermoleküle sowie T-Zell-Rezeptoren binden können. Die Bindung kommt durch die erhöhte Affinität zwischen den Strukturen der variablen Bereiche der Antikörpermoleküle und der jeweiligen Epitope zustande. Biochemisch entsteht die Affinität durch hydrostatische Kräfte spezifischer Aminosäuresequenzen der variablen Antikörperbereiche und entsprechender Aminosäure-, Kohlenhydrat- oder Lipidsequenzen der Antigene. Dabei ist nicht nur die Abfolge der Aminosäuren (primäre Sequenzen) für die Spezifität und Affinität von Bedeutung. Die räumliche

Anordnung der Moleküle kann sowohl auf die Spezifität als auch auf die Affinität entscheidenden Einfluss haben.

Die Identifizierung von Epitopen auf Antigenen ist für Wissenschaft und Medizin von ganz unterschiedlichem, häufig aber sehr großem Nutzen. Die Epitope sind hauptsächlich als spezifische Wiedererkennungsmerkmale von Primär-, Sekundär- und Tertiärstrukturen von Molekülen in wissenschaftlichen Studien wichtig, erhalten aber auch in der medizinischen Diagnostik unterschiedlichster Erkrankungen, insbesondere in der Mikrobiologie, immer größere Bedeutung.

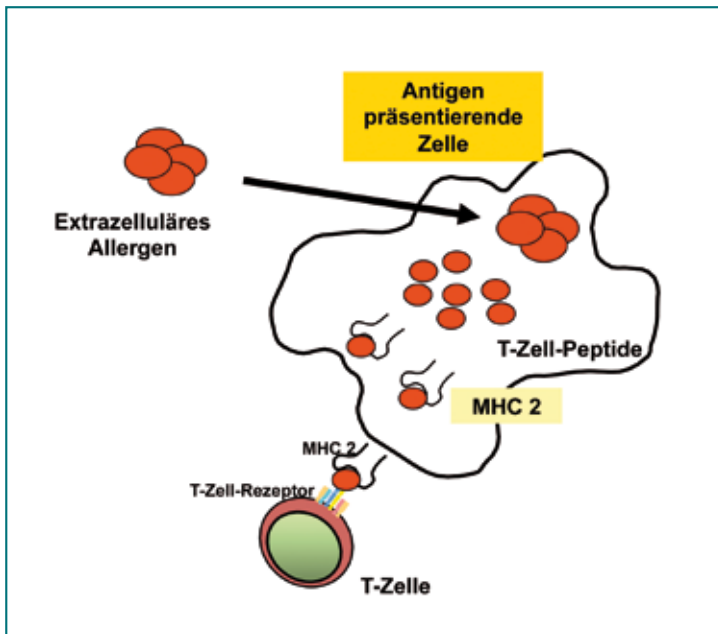


Abb. 2:
Im Zytoplasma zerlegen Proteasen das Allergen vollständig in kleine Peptide von einer Länge zwischen 12 und 18 Aminosäuren.

se Bindung ist für die T-Zelle neben den kostimulierenden Molekülen das spezifische Wachstumssignal, das für ihr Überleben unbedingt erforderlich ist. T-Zell-Peptide garantieren also die Proliferation von T-Zellen und ermöglichen so eine vor allem durch Zytokine und Zell-Zell-Interaktion gesteuerte komplexe Immunantwort, z. B. eine Aktivierung von B-Zellen, Eosinophilen-Zellen, Basophilen etc. T-Zell-Epitope sind also spezifische Marker des Allergens, die für die Induktion einer durch T-Zellen gesteuerten Abwehr verantwortlich sind.

Identifizierung der IgE-bindenden Epitope

Erst seit der Anwendung gentechnischer Methoden zur Bestimmung der Primärstrukturen von Allergenen ist die Identifizierung von IgE-bindenden Epitopen in größerem Umfang möglich [3]. Es gibt mehrere Verfahren mit verschiedenen, teilweise kombinierten Variationsmöglichkeiten, mit denen IgE-bindende Epitope identifiziert werden können. Die erste Annäherung an IgE-bindende Epitope erfolgte mit der Herstellung von natürlichen Allergenfragmenten, an denen dann mit Hilfe von Immunoblotuntersuchungen und der Identifizierung der Fragmente durch N-terminale Aminosäuresequenzierung IgE-bindende Regionen bei Kenntnis der Primärstruktur genauer eingegrenzt werden. Die IgE-Epitope vom Hauptallergen der Katze (Fel d I) wurden

Die Kreuzvernetzung zweier Rezeptoren durch zwei IgE-Moleküle induziert die Signaltransduktion zur Freisetzung von Histamin, Leukotrienen und anderen Mediatoren. Eine solche Kreuzvernetzung erfolgt bei Typ-I-allergischen Patienten über das Allergen nur dann, wenn das Molekül mindestens zwei IgE-bindende Epitope trägt. Somit sind die IgE-bindenden Epitope auf den einzelnen Allergenen die wichtigsten Strukturen für die Auslösung von allergischen Symptomen wie Kontraktion glatter Muskulatur, vermehrte Schleimproduktion, Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit und in Folge Einwanderung von Entzündungszellen.

T-Zell-Epitope sind anders strukturiert und bekommen ihre Bedeutung erst, wenn sie zusammen mit zwei anderen Rezeptoren dem T-Zell-Rezeptor präsentiert werden. T-Zell-Epitope müssen erst hergestellt, sprich prozessiert werden. Wird ein Allergen über Phagozytose oder membrangebundene Antikörper in eine Antigen-präsentierende Zelle (APC) aufgenommen, begegnet es im Cytoplasma und den Vesikeln, in welche die Allergene aufgenommen werden, einem komplexen Protease-Apparat, der dafür sorgt, dass das Molekül vollständig in kleine Peptide zerlegt wird (Abb. 2).

Die in der Zelle am Endoplasmatischen Retikulum befindlichen HLA-(Selbst-)mo-

leküle werden über andere Transportvesikel zu den T-Zell-Peptid tragenden Vesikeln befördert. Dort findet eine Vereinigung der beiden Vesikelgruppen statt. Nur bestimmte, also spezifische Peptide können an HLA-Moleküle binden und suchen sich aus dem Gemisch der vorhandenen die am besten bindenden heraus. Diese nun an HLA-Moleküle gebundenen Peptide, auch T-Zell-Epitope genannt, werden an die Oberfläche der APCs transportiert und können jetzt den T-Zell-Rezeptoren gezeigt (präsentiert) werden. Besteht eine Affinität zwischen dem HLA-Peptid-Komplex und dem T-Zell-Rezeptor, kommt es zur Bindung. Die-

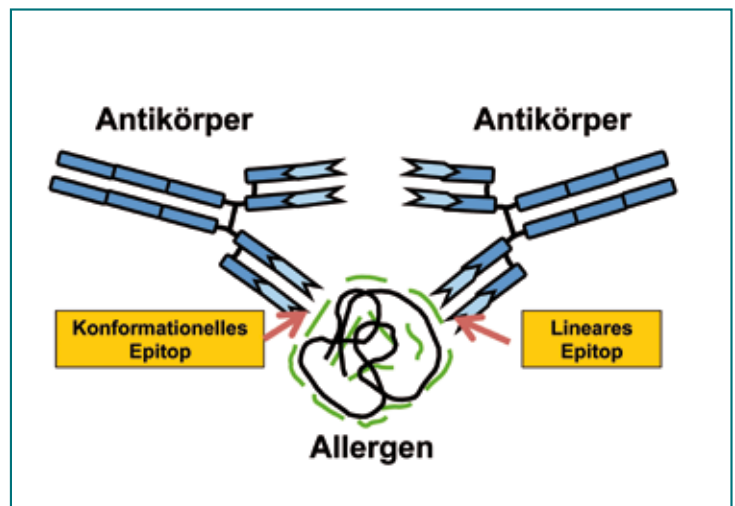


Abb. 3:
Struktur der Epitope, entweder konformationell (bei IgE häufig) oder linear (bei IgE eher selten).

mit überlappenden synthetisch hergestellten Peptiden der Größe 10 bis 15 Aminosäuren untersucht [4]. Die Bindung an IgE wurde dann durch RAST-Inhibition nachgewiesen. Man hat auch gentechnisch Fragmente von Allergenen hergestellt. Besonders interessant waren dabei so genannte „IgE-Haptene“, die aus einzelnen IgE-bindenden Bereichen und einem Restanteil eines Bakterienproteins (Fusionsprotein) bestehen [5]. Durch diesen Trick können die Epitope ihre eigentliche Konformation annähernd bewahren und binden mit verbesserter Affinität. Die IgE-Haptene könnten klinische Bedeutung erlangen, da sie von IgE gebunden werden, aber keine Kreuzvernetzung und damit kein Histaminrelease induzieren. Es wurde vorgeschlagen, die IgE-Haptene als blockierende Peptide für die Bindung von kompletten, IgE-vernetzenden Allergenen zu verwenden.

Lineare und konformationelle Epitope

Für Bet v 1, das Hauptallergen des Birkenpollen, ließ sich zeigen, dass IgE-Bindung nur an das intakte, strukturell ausgeformte Allergen stattfindet, während gentechnische Peptide keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu IgE-Antikörpern aufwiesen. Das bedeutet, dass die IgE-Antikörper in diesem Fall das komplette, intakte Protein brauchen, um binden zu können. Man unterscheidet zwischen so genannten linearen und konformationellen Epitopen (Abb. 3).

Allergene tragen zwar lineare Epitope, diese haben in der Regel aber eine sehr niedrige Affinität zu IgE. Die meisten IgE-Epitope auf Allergenen sind wahrscheinlich konformationell. Die Gründe dafür sind unbekannt. Vermutlich hängt dies mit der primären Präsentation der Allergene gegenüber den reifen naiven B-Zellen zusammen. Es konnte gezeigt werden, dass eine intakte Allergenstruktur vorliegen muss, damit die allergische Antwort effizient genug ausgelöst werden kann.

Untersuchungen mit größeren Serien von Patientenseren und deren IgE-Bindung an verschiedene IgE-bindende Bereiche zeigen, dass Typ-I-allergische Pa-

Klassifikation von IgE-bindenden Epitopen

Die IgE-bindenden Epitope lassen sich zwar noch nicht exakt eingrenzen, aber man kann verschiedene Kategorien unterscheiden.

Epitopklassifikation nach Schramm [6]

Major Epitop	Epitop wird von IgE-Antikörpern der meisten Patienten erkannt.
Minor Epitop	Epitop wird von IgE-Antikörpern weniger Patienten erkannt.
Gruppenspezifisches Epitop	Epitop auf Allergenen einer Gruppe verschiedener verwandter Spezies vorhanden.
Nicht-gruppenspezifisches Epitop	Epitop nur auf einem Allergen einer Spezies vorhanden.

tienten eine hohe Variabilität bei der Erkennung einzelner Epitope aufweisen [6]. „Major Epitope“ werden von den IgE-Antikörpern fast aller Patienten erkannt, „Minor Epitope“ nur von einzelnen. Gleichzeitig erkennen die IgE-Antikörper „gruppenspezifische“, kreuzreaktive Epitope unterschiedlicher Grasspezies, die an verschiedenen Allergenen der gleichen Gruppe untersucht worden waren. „Nicht-gruppenspezifische Epitope“ ermöglichen die Unterscheidung von Isoformen einzelner Gruppen und machen den Grad der strukturellen Variationsmöglichkeiten deutlich. Die Kreuzreaktivitäten, wie zum Beispiel zwischen Birkenpollen- und Apfelallergenen, spielen in der Allergologie eine bedeutende Rolle, insbesondere wenn es um die Identifizierung des die Symptome induzierenden Allergens geht.

Identifizierung von T-Zell-Epitopen

T-Zell-Peptide kann man untersuchen, seit es die Möglichkeiten zur Herstellung von so genannten T-Zell-Klonen gibt, also selektierten T-Zellen, die nur ein T-Zell-Peptid erkennen und durch Stimulation mit eben diesem speziellen Peptid wachsen [7]. Gleichzeitig muss die Aminosäuresequenz eines Allergens bekannt sein. Anhand dieser Information werden die Allergene in überlappende Einzelteile zerlegt und systematisch an T-Zell-Populationen von Gesunden und Allergikern un-

tersucht. Zwei Dinge konnten auf diese Weise geklärt werden. Zum einen zeigte sich, dass es so genannte dominante T-Zell-Epitope gibt, die von allen Menschen, egal ob allergisch oder nicht allergisch, erkannt werden. Gleichzeitig wurde deutlich, dass es keine für Allergiker typischen T-Zell-Peptide gibt, die nur in dieser Gruppe zur Aktivierung von T-Zellen führen. Die atopische Diathese ist also nicht vom Muster der T-Zell-Epitope abhängig. Es zeigte sich aber, dass die Dosis des T-Zell-Peptids die Art der Aktivierung von T-Zellen maßgeblich beeinflusst [8]. Dies bedeutet, dass eine niedrige Dosis eher in Richtung Aktivierung einer allergischen Antwort wirkt, eine hohe Dosis mehr in Richtung Anergie derselben führt. Man glaubt, auf diesem Wege einen der Mechanismen der spezifischen Immuntherapie (SIT) erklären zu können. Dieser Zusammenhang soll in weiteren Kapiteln dieser Serie betrachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Kenntnis der Epitope von Allergenen vor allem zum größeren Verständnis der Pathophysiologie von allergischen Erkrankungen beiträgt. Gleichzeitig versteht man Phänomene wie die Kreuzreaktivität und die Bedeutung der Bindung nur an die intakte Struktur des Allergens, die durch Hydrolisierung eines Allergens aufgehoben werden kann, wie sich am Beispiel der Apfelallergie demonstrieren lässt. Manche Patienten können zwar keinen unbehandelten Apfel essen, aber

den gekochten Apfelsaft trinken, weil die Allergenstruktur durch das Kochen aufgehoben wird und die Epitope zerstört wurden. Besondere Bedeutung hat das Wissen über Epitope auch für die Hypo-sensibilisierungstherapie und die damit entwickelbaren neuen Strategien.

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] Bufe A, Schramm G: Pathogenetische Bedeutung von IgE-bindenden Epitopen auf Allergenen. *Pneumologie* 1996; 50: 625–631
- [2] Aalberse RC: Assessment of allergen cross-reactivity. *Clin Mol Allergy* 2007; 5: 1–6
- [3] Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, Linhart B, Niederberger V, Swoboda I, Vrtala S: From Allergen Genes to Allergy Vaccines. *Ann Rev Immunol* 2010; 28: 211–241
- [4] van Milligen FJ, van't Hof W, van den Berg M, Aalberse RC: IgE epitopes on the cat (*Felis domesticus*) major allergen Fel d 1: A study with overlapping synthetic peptides. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 34–43
- [5] Ball T, Sperr WR, Valent P, Lidholm J, Spitzauer S, Ebner C, Kraft D, Valenta R: Induction of antibody responses to new B cell epitopes indicates vaccination character of allergen immunotherapy. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2026–2036
- [6] Schramm G, Bufe A, Petersen A, Haas H, Schlaak M, Becker WM: Mapping of IgE binding epitopes on the recombinant major group I allergen of velvet grass pollen, rHol I 1. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 781–787
- [7] Jahn-Schmid B, Sirven P, Leb V, Pickl WF, Fischer GF, Gadermaier G, Egger M, Ebner C, Ferreira F, Maillere B, Bohle B: Characterization of HLA class II/peptide-TCR interactions of the immunodominant T cell epitope in Art v 1, the major mugwort pollen allergen. *J Immunol* 2008; 181: 3636–3642
- [8] Blaser K, Carballido JM, Faith A, Cramer R, Akdis CA: Determinants and Mechanisms of Human Immune Responses to Bee Venom Phospholipase A2. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117: 1–10

Neue Verträge zur Integrierten Versorgung von Kindern und Jugendlichen

Frank Friedrichs, Kinderarztpraxis Laurensberg, Aachen

Die AOK Rheinland/Hamburg und der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte haben im Rheinland zum 1. Oktober 2010 drei neue Verträge zur Integrierten Versorgung von Kindern und Jugendlichen abgeschlossen. Die Verträge betreffen die medizinische Betreuung von Kindern und Jugendlichen, die an AD(H)S, Asthma (obstruktiver Bronchitis) oder Neurodermitis leiden. IV-Verträge zu Übergewicht und Adipositas bestehen bereits längere Zeit.

IV-Vertrag Neurodermitis

Aufgrund der aktuellen Vergütungsregelungen im Bereich der vertragsärztlichen Versorgung von GKV-Versicherten ist eine ausreichende ärztliche Versorgung neurodermitiskrankter Kinder kaum

noch möglich. Weder die von den Eltern konsultierten Hautärzte noch die Kinder- und Jugendärzte sind derzeit in der Lage, den gerechtfertigten großen Zeitbedarf zur Beratung und Instruktion der betroffenen Familien zu befriedigen. Durch die Vergütungen im Rahmen des IV-Vertrages Neurodermitis wird es möglich, eine umfassende, standardisierte und qualifizierte Versorgung in der Praxis anzubieten.

Der Vertrag kennt zwei Versorgungsebenen (Vertragsärzte):

- Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin (Ebene 1)
- Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatzbezeichnung Allergologie und AGNES-Zertifikat (Ebene 2)

Vergütet werden den Ärzten der Ebene 1 die Einschreibung eines Patienten, die Erstellung eines schriftlichen Thera-

pieplans, Kontrolluntersuchungen mit Anpassungen des Therapieplans, Dokumentation des Krankheitsverlaufs, die telefonische Abstimmung zwischen den Ärzten der beiden Stufen sowie die zweimal jährliche Teilnahme an eventuell erforderlichen interdisziplinären Teamgesprächen. Ärzte der Ebene 1, die im Besitz des Trainer-Zertifikats, basierend auf dem Curriculum der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e.V. (AGNES) sind, können bis zu drei Instruktionen von je 20 bzw. 40 Minuten Dauer pro Jahr abrechnen. Die jährliche Vergütung für einen Neurodermitis-Patienten beträgt für die Ärzte der Ebene 1 bis zu 170,00 Euro. Die Instruktion wird mit 22,50 Euro pro 20 Minuten (maximal drei Instruktionen pro Jahr, pro Instruktion maximal 2 x 20 Minuten) vergütet.

Der Arzt der Ebene 2 erhält für die Erstuntersuchung nach Überweisung 50,00 Euro. Zweimal jährlich wird ein schriftlicher Bericht mit je 15,00 Euro vergütet, das Telefonat mit dem zuweisenden Kollegen zweimal jährlich mit je 10,00 Euro. Für die Organisation einer interdisziplinären Fallkonferenz („Teamgespräch“) erhält der Arzt der Ebene 2 zweimal jährlich 75,00 Euro, wobei das Honorar der Teammitglieder, z. B. Ernährungsberater, Psychologe, hierdurch abgegolten ist. Für

das Angebot einer Sprechstunde zu besonderen Zeiten für die an diesem Vertrag teilnehmenden Kinder und Jugendlichen an einem festen außerordentlichen Termin einmal monatlich (Samstag vormittags oder Mittwoch nachmittags) erhält der Arzt der Ebene 2 eine Pauschale von 200,00 Euro. Die Sprechstunde zu besonderen Zeiten darf nur abgerechnet werden, wenn mindestens vier an dem Vertrag teilnehmende Kinder an dem entsprechenden Samstagmorgen bzw.

Mittwochnachmittag behandelt werden. Grundsätzlich soll die Erstvorstellung eines Kindes mit Neurodermitis, das im Rahmen dieses Vertrags betreut wird, innerhalb von zwei Wochen nach der Terminanfrage durch den Patienten oder den überweisenden Arzt erfolgen.

Die Patientenschulung nach dem Konzept der AG Neurodermitisschulung e.V. wird allen am Vertrag teilnehmenden Patienten bzw. Familien angeboten. Ein Patient kann sogar dreimal an einer solchen

Vor- und Nachteile von Verträgen zur Integrativen Versorgung

Durch die Integrierte-Versorgungs-Verträge (IV-Verträge), die zu den so genannten Selektiv-Verträgen zählen, werden mitunter rasch und relativ unkompliziert Versorgungslücken geschlossen. Viele die Patientenversorgung verbessernde Regelungen, die der neue IV-Vertrag Neurodermitis mit der AOK Rheinland/Hamburg enthält, sind bereits in der Vergangenheit von der GPA eingefordert worden. Vor einigen Jahren hatten wir die Hoffnung, dass es wie bei Asthma oder Diabetes ein Disease Management Programm (DMP) Neurodermitis geben würde. Bereits in der Vorbereitung unseres damaligen Antrags hatten wir dafür aber wenig Unterstützung, z. B. durch die dermatologischen Gesellschaften, erfahren. Schließlich beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA), außer zwei Zusatzmodulen keine neuen DMPs zu schaffen. Der IV-Vertrag Neurodermitis der AOK Rheinland/Hamburg holt dies nun nach. Bemerkenswert ist dabei, dass der Berufsverband der Dermatologen diesem Vertrag beigetreten ist.

Die Aufnahme von asthmakranken Kleinkindern unter fünf Jahren in das DMP Asthma ist eine alte Forderung der GPA, GPP und des BVKJ und sogar ei-

ner ehemaligen Gesundheitsministerin aus Aachen gewesen. Sie erscheint nach jahrelangen Verhandlungen im Unterausschuss des GBA zukünftig realisierbar. Der IV-Vertrag Asthma/obstruktive Bronchitis ist seiner Zeit voraus. Hier wird die langjährige Betreuung, Instruktion und Schulung bereits vergütet!

Statt einer bundesweiten Regelungen für alle an Neurodermitis oder Asthma erkrankten Kinder und ihre Eltern haben wir nun aber eine Regelung, die ausschließlich auf Versicherte der AOK Rheinland/Hamburg beschränkt bleibt, die in Nordrhein von Kinder- und Jugendärzten behandelt werden. Diese Tatsache ist sicherlich der größte Nachteil solcher Selektiv-Verträge. Gleichwohl handelt es sich um die größte Krankenkasse in diesem Teil des Bundeslands Nordrhein-Westfalen. Vielleicht dienen auch die Erfahrungen, die man in einer Region mit solchen, die Patientenversorgung verbessernden Projekten macht, dazu, bundesweite Regelungen zu schaffen. Dann wäre allen geholfen!

„Ich halte es für falsch, dass schwer kranke Kinder in Hausarztverträge eingeschrieben werden, und der Hausarzt

dann nur marginal qualifiziert ist, diese Versorgung anzubieten.“

(Prof. Dr. Karl Lauterbach, MdB)

Für die teilnehmenden Ärzte stellen die Qualitätsanforderungen solcher IV-Verträge mitunter eine Last dar. Manche sprechen schon von der „Verzirkelung“ der Vertragsärzte. Als hilfreich erweist sich aber, dass wir mit den strukturierten und standardisierten Trainerausbildungen im Bereich Asthma- und Neurodermitisschulung allen anderen Fachgruppen weit voraus sind. An dieser Stelle sei den vielen Aktiven der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS) und der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) gedankt!

Das Thema Hausarztverträge und Neuordnung der ärztlichen Versorgung ist ja trotz der dramatischen Ereignisse in Bayern nicht vom Tisch! Freuen wir uns, dass die Gesundheitspolitiker zunehmend die Qualifikation der Kinder- und Jugendärzte anerkennen und die Krankenkassen Verträge zur verbesserten Versorgung chronisch kranker Kinder und Jugendlicher mit uns abschließen.

Dr. med. Frank Friedrichs

Behandlungspfad

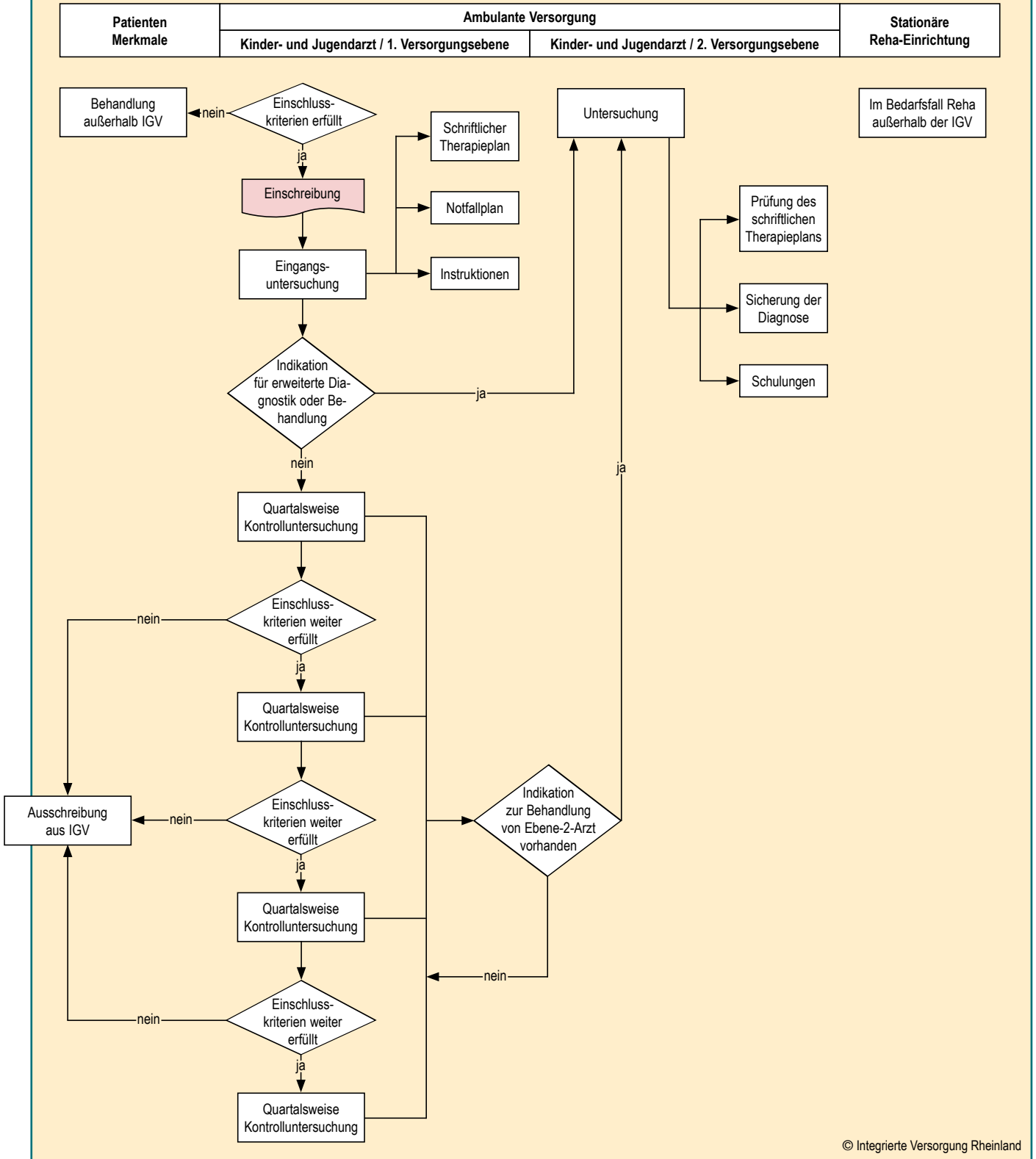


Abb.: Anlage 1a zum Vertrag zur Verbesserung der Qualität der Versorgung von Kindern mit Asthma bronchiale und chronisch rezidivierender obstruktiver Bronchitis.

Schulung teilnehmen (< 7 Jahre Elternkurs, 8–12 Jahre Eltern- und Kinderkurs, 13–18 Jahre Jugendlichen-Schulung ohne Eltern). Die Vergütung der Schulung beträgt 400 bzw. 600 Euro (Eltern- und Kinderschulung).

Die Belastungen der Familien neurodermitiskranker Kinder sowie die direkten und indirekten Krankheitskosten sind erschreckend hoch. Vielfach suchen die Eltern in ihrer Not unseriöse Heiler auf, die wissenschaftlich unbewiesene oder nachweislich unwirksame Methoden anwenden. Durch den IV-Vertrag Neurodermitis wird in Nordrhein eine leitlinienbasierte, kollegiale und interdisziplinäre Betreuung der Patienten und Eltern ermöglicht. Jeder in den Vertrag eingeschriebene Patient erhält neben einer qualifizierten Basisversorgung Zugang zu einer spezialisierten allergologischen Versorgung, zur Instruktion und Schulung.

IV-Vertrag Asthma /obstruktive Bronchitis bei Kleinkindern

Gegenstand dieses Vertrages ist die koordinierte Betreuung von Kindern unter fünf Jahren, die an chronisch-rezidivierender obstruktiver Bronchitis bzw. Asthma bronchiale leiden (siehe Abb. Behandlungspfad). Auch dieser Vertrag kennt zwei Versorgungsebenen. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin, die regelmäßig an Qualitätszirkeln zur Pädiatrischen Pneumologie teilnehmen, stellen die Versorgungsebene 1 dar. Bei Besitz eines Trainerzertifikats der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V. (AGAS) können sie Patienten(elterner)-Schulungen im Rahmen dieses Vertrags durchführen. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit einer mindestens zwölfmonatigen Zusatzweiterbildung in pädiatrischer Allergologie oder Pneumologie, die AGAS-Asthmatrainer sind, bilden die zweite Versorgungsebene. Vergütet werden die Einschreibung des Patienten (25,00 Euro), die regelmäßige Kontrolle im Quartal (10,00 Euro) sowie zweimal jährlich eine Instruktion von 20 bzw. 40 Minuten Dauer (mit „Kinder-Zuschlag“ 22,50 Euro pro Unterrichtseinheit). Ärzte der Ebene 2 erhalten für ei-



Die AOK Rheinland informiert mit Faltblättern über ihre IV-Angebote.

ne Erstuntersuchung („einmal im Jahr“) 15,00 Euro, für die Berichte an den überweisenden Kollegen zweimal jährlich 15,00 Euro und für ein eventuell erforderliches Teamgespräch mit dem Kollegen 75,00 Euro. Die Schulung, die sich an der ASEV-Studie orientiert, kann mit maximal sieben Eltern von Kleinkindern ab dem zweiten Lebensjahr durchgeführt werden. Sie umfasst vier Termine und dauert 12 ½ Unterrichtseinheiten, die mit jeweils 22,50 Euro vergütet werden. Es ist möglich, dass ein niedergelassener Vertragsarzt gleichzeitig als Arzt der Ebene 1 und der Ebene 2 tätig wird, wobei bestimmte Leistungen, z. B. Arztbrief, dann nicht vergütet werden. Instruktion und Schulung, die auf beiden Versorgungsebenen angeboten werden können, stehen im Mittelpunkt dieses Vertrags. Jedes fünfte Kleinkind leidet unter rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden. Durch die intensive Schulung wird der Umgang mit der Erkrankung, die nicht selten zu stationären Behandlungen zwingt, verbessert. Jedes zweite bis dritte Kleinkind, das an obstruktiven Bronchitiden leidet, weist im Schulalter die Erkrankung Asthma bronchiale auf. Ab dem fünften Geburtstag ist die Einschreibung in das DMP Asthma möglich.

Dr. med. Frank Friedrichs
 Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin,
 Allergologie und Umweltmedizin
 Kinder-Pneumologie
 kinderarztpraxis laurensberg
 Rathausstr. 10, 52072 Aachen
 E-Mail: Frank.Friedrichs@t-online.de

Bücher

Praktische Allergologie

Werner Heppt, Claus Bachert

Gebunden; 432 S., 262 Abb., 133 Tab.; 2., vollst. überarb. u. erw. Aufl., Thieme, Stuttgart 2010; ISBN 978-3131068125; € (D) 129,95; € (A) 133,60; CHF 216,00

Dieses von Heppt und Bachert herausgegebene Buch zur praktischen Allergologie ist jetzt in seiner nach 13 Jahren überarbeiteten, zweiten erweiterten Auflage erschienen. Gedacht ist es als „aktueller, klinisch relevanter Leitfaden“. Wie von den Herausgebern die Allergologie als ein großes Querschnittsfach angesehen wird, so stellt sich das Buch auch dar: Ein Querschnitt durch die gesamte Theorie und Praxis des Faches. Das gesamte Werk ist sehr breit, alle Bereiche des Fachgebietes sind erfasst und in vielen Abschnitten wie dem Atopischen Ekzem, dem Asthma bronchiale, den pneumologischen Themen, der Diagnostik und der Anaphylaxie ausgezeichnet dargestellt. In einigen sehr wichtigen Abschnitten fehlt die Tiefe, z.B. bei der Epidemiologie und den zentralen Themen Allergische Rhinitis und Immuntherapie. Pädiatrische Belange, für die Leser dieser Zeitschrift natürlich im Fokus und obwohl in der Einleitung als häufig für die Praxis dargestellt, werden von den Editoren nur in einem Kapitel angesprochen. Sie kommen aus meiner Sicht zu kurz und werden letztlich nur als ein Abschnitt des Querschnitts präsentiert, nicht als Querschnittsfach in einer eigenen Gruppe von Patienten selber. Das praktische Element des Buches geht teilweise verloren, wenn die medikamentöse Therapie nur als eigenes Kapitel, aber ohne systematische Zuordnung zu den einzelnen Krankheitsentitäten wie der Atopischen Dermatitis oder dem Asthma bronchiale dargestellt wird. Zusammengefasst bedeutet dieses Buch für den Erwachsenen-Allergologen sicher ein gutes Nachschlagewerk in den allermeisten Punkten, aber weder für den Pädiatrischen Allergologen noch den reinen Praktiker ist es im täglichen Arbeiten nutzbringend zu verwenden.

Prof. Dr. Albrecht Bufe, Bochum



20.–22. Mai 2011 in Berlin

21. Jahrestagung der APPA

**Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,**

wir möchten Sie herzlich zur 21. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA) nach Berlin einladen. Seit Bestehen der APPA hat sich die Jahrestagung zu einer Veranstaltung entwickelt, die von einer ständig steigenden Zahl von Kollegen zur fachlichen Weiterbildung und zum kollegialen Austausch genutzt wird. Erfreulicherweise können wir auch in diesem Jahr neben ausgewiesenen pneumologisch-allergologischen Referenten viele Experten aus pädiatrischen Schnittstellenfächern wie HNO-Heilkunde, Kinderchirurgie, Kinderradiologie und Genetik begrüßen, die pädiatrische Aspekte aus ihrer besonderen fachspezifischen Sicht darstellen.

Schwerpunktthemen sind Fehlbildungen der oberen und unteren Atemwege sowie aktuelle Ergebnisse der Genetik und der weniger bekannten „jüngeren Schwester“ Epigenetik. Durch eine Revolutionierung technologischer Möglichkeiten ist es

in diesen Bereichen zu wichtigen Ergebnissen gekommen, die zu einem neuen Verständnis des Asthma bronchiale beitragen werden.

Den besonderen praktischen Aspekten der pädiatrischen Pneumologie und Allergologie aus Praxis und Klinik wird durch neue und bewährte Seminare für Ärzte und medizinische Fachangestellte Rechnung getragen.

Eine „Up to date“-Session wurde auch in diesem Jahr wieder als Möglichkeit der konzentrierten Information über aktuelle Entwicklungen in unserem Fachgebiet ins Programm aufgenommen. Interessante Kasuistiken und Forschungsergebnisse runden das Programm ab und können wie gewohnt als freie Vorträge angemeldet werden. Darüber hinaus bitten wir um die Zusendung interessanter Beiträge für unsere Posterpräsentation.

Wir haben mit dem Hotel Aquino an der Katholischen Akademie einen zentralen Tagungsort in Berlin Mitte in Nähe der Friedrichstraße gewählt. Von hier aus sind das historische „Scheunenviertel“, der Regierungsbereich und „Die Linden“ mit dem



„Brandenburger Tor“ bei einem abendlichen Spaziergang zu erreichen. Berlin gehört inzwischen zu den drei meistbesuchten Städten Europas. Es lohnt sich: „Berlin ist mehr ein Weltteil als eine Stadt“, sagte einst Jean Paul, deutscher Erzähler. In diesem Sinne freuen wir uns sehr, Sie im Mai in Berlin begrüßen zu dürfen.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. Christian Vogelberg
Vorsitzender der APPA

Prof. Dr. med. Volker Stephan
Dr. med. Thomas Biedermann
Tagungspräsidenten

Auszug aus dem Programm

Ärztseminare:

- Management der Neurodermitis in der pädiatrischen Praxis
- Anaphylaxie – vom Notfallmanagement bis zur Patientenschulung
- Rationale Diagnostik und Therapie der Nahrungsmittelallergie
- Grundkurs Lungenfunktion

MFA-Seminare:

- Allergiediagnostik in der Praxis mit praktischen Übungen
- Umgang mit Eltern in schwierigen Situationen

Symposien:

- Fehlbildungen der Atemwege* (Fehlbildungen im HNO-Bereich, Fehlbildungen der unteren Atemwege aus pädiatrischer bzw. aus chirurgischer Sicht)
- Genetik allergischer/pneumologischer Erkrankungen* (Epigenetische Genregulation, Neues von der Allergiegenomforschung)
- Varia* (Betreuung und Prognose von Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie, Bildgebung in der pädiatrischen Pneumologie, Inhalationstechniken)
- Up to date 2011* (Nahrungsmittelallergien, Allergologische Diagnostik, Immundefekte, Asthma bronchiale, Hyposensibilisierung, Berufspolitik)

- Freie Vorträge
- Posterführungen

Organisation

Tagungsort:

Tagungszentrum Katholische Akademie
Hannoversche Straße 5b, 10115 Berlin (Mitte)
www.hotel-aquino.de

Organisation:

Intercom Dresden GmbH
Frau Silke Wolf
Zellescher Weg 3, 01069 Dresden
Tel.: 0351-320 17 350
Fax: 0351-320 17 333
E-Mail: swolf@intercom.de

8.–10. September 2011 in Wiesbaden

6. Deutscher Allergiekongress

**Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,**

Der 6. Deutsche Allergiekongress findet vom 8. bis 10. September 2011 in Wiesbaden statt. Die drei Fachgesellschaften ÄDA, DGAKI und GPA bieten mit dieser Tagung ein interdisziplinäres Forum für die faszinierenden Fortschritte im sicherlich spannendsten Teilbereich der klinischen Medizin. Eine besondere Würdigung im Programm erfährt die spezifische Immuntherapie, die mit der Erstbeschreibung durch Leonhard Noon im Jahre 1911 genau 100 Jahre jung wird. Neben der Darstellung von innovativen Methoden der Immuntherapie stehen jedoch auch chronische Entzündungen im Bereich des Respirationstrakts, der Haut, des Gastrointestinaltrakts, Besonderheiten von Allergien bei Kindern, Tipps und Tricks in der Allergiediagnostik und viele weitere Themen im Mittelpunkt. Besonderes Augenmerk wird auf die praktische Fortbildung gelegt. Die von Prof.



Thomas Werfel in Hannover etablierten Programmstrukturen mit Pro- und Contra-Sitzungen (zwei „Streithähne“, ein Schiedsrichter), interaktiven Seminaren in Kleingruppen, spannenden Fallgeschichten für Sherlock Holmes u. v. a. m. sorgen auch in Wiesbaden für Abwechslung im Programm. Werden Sie selbst Teil des internationalen Referenten-Teams: Reichen Sie ein Abstract für einen Vortrag oder eine Posterpräsentation ein! Das besondere Ambiente der histo-

rischen Ballräume des Kurhauses und die gesamte Anlage mit Staatstheater und denkmalgeschütztem Parkensemble wird in die Veranstaltung des Deutschen Allergiekongresses einbezogen: sicherlich ein Ort zum Wohlfühlen und für den kollegialen Austausch in angenehmer Atmosphäre. Nicht zuletzt beginnt im September im Rheingau die Weinlese – ein weiteres Argument für ein Treffen zu dieser Zeit in Wiesbaden.

Im Namen des Organisationskomitees und der beteiligten Gesellschaften laden wir Sie herzlich zum 6. Deutschen Allergiekongress nach Wiesbaden ein. Wir freuen uns auf eine intensive Fortbildung und anregende Diskussionen gemeinsam mit Ihnen!

Mit kollegialen Grüßen

*Prof. Ludger Klimek
Prof. Wolfgang Schlenker*
Tagungspräsidenten

Auszug aus dem Programm

(komplettes Vorprogramm unter www.allergiekongress.de)

Plenarsitzungen und klinisch-wissenschaftliche Symposien

Donnerstag, 8. September 2011:

- 100 Jahre SIT
- Nahrungsmittelallergie
- Asthmatherapie
- Medikamentenunverträglichkeiten
- Auto-Immunerkrankungen & Allergien
- Mastzellassozierte Erkrankungen

Freitag, 9. September 2011:

- Ekzem
- Analgetikaintoleranz aus Sicht der ...

- Angioödem
- Ist Toleranzinduktion der beste Weg zur Prävention?
- Beruf & Allergien
- Pharmakotherapie: Therapeutischer Stand in der Therapie von ...
- In-Vitro Allergie-Diagnostik auf molekularer Ebene bei ...

Samstag, 10. September 2011:

- Juckreiz
- Allergieexposition. Wie erfolgt die Ermittlung und Bewertung?
- Neue Entwicklungen in der Immuntherapie

Praxisnahe Fortbildungssymposien

Donnerstag, 8. September 2011:

- Polyposis Nasi

Freitag, 9. September 2011:

- Nahrungsmittelallergien im Kindesalter
- Schimmelpilze: Zwischen Hysterie und aktuellen klinischen Problemen

Samstag, 10. September 2011:

- Allergische Erkrankungen in verschiedenen Lebensabschnitten
- United Airways für die Praxis



- Urtikaria
- Insektengiftallergie
- Anaphylaxie
- Allergie auf Tierhaare

Weitere Veranstaltungsformen

- Interaktive Seminare
- Freie Vorträge
- Pro- und Contra-Sitzungen
- Kasuistiken
- Die fünf interessantesten Publikationen des letzten Jahres zum Thema ...
- pina-Symposium
- Joint Symposium EAACI
- Industriesymposien

Organisation

Veranstalter

AKM Allergiekongress und Marketing GmbH, Kölner Straße 133, 42651 Solingen für



Ärzteverband
Deutscher
Allergologen (ÄDA)



Deutsche Gesellschaft
für Allergologie und
klinische Immunologie
(DGAKI)



Gesellschaft für
Pädiatrische Aller-
gologie und Umwelt-
medizin (GPA)

Kongresstermin und -ort

8.–10. September 2011
Kurhaus Wiesbaden
Kurhausplatz 1, 65189 Wiesbaden

Kongresspräsidenten

Prof. Dr. Ludger Klimek, Wiesbaden
Prof. Dr. Wolfgang Schlechter, Frankfurt a.M.

Kongress-Website

www.allergie-kongress.de

Kongressorganisation

wikonec GmbH
Hagenauer Str. 53, 65203 Wiesbaden
Tel.: 0611-20 48 09 16
Fax: 0611-20 48 09 10
E-Mail: info@wikonec.de
Web: www.wikonec.de

Anfragen zur allergologischen und umweltmedizinischen Bedeutung der Schimmelpilzbelastung von Wohnungen sind im Vergleich zu früher zwar rückläufig, werden aber auch immer wieder an Mitglieder der wissenschaftlichen AG Umweltmedizin in der GPA weitergeleitet. Auch in der umweltmedizinischen Umfrage unter den GPA-Mitgliedern, die in Heft 3/08 der „Pädiatrischen Allergologie“ veröffentlicht wurde,

wird der Stellenwert der Schimmelpilze deutlich. Deshalb ist die von Ulrike Diez vorgenommene Zusammenfassung der Ergebnisse einer Interventionsstudie aus Leipzig besonders hilfreich, zeigt sie doch klar den gesundheitlichen Nutzen einer Reduktion der Schimmelpilzbelastung in Wohnungen, allerdings nicht selten für den Preis eines Umzugs. *Dr. Thomas Lob-Corzilius*

Einfluss der Schimmelpilzbelastung in Wohnungen auf die Gesundheit

Ulrike Diez, Klinikum St. Georg Leipzig; Tina Weißenborn, SRH Zentralklinikum Suhl; Andrea Müller, Helmholtz Zentrum für Umweltforschung, Department Proteomics, Leipzig

Einleitung

Moderne Energiesparmaßnahmen führen zu einer zunehmenden Gebäudeisolierung und damit zu einem verminderten Luftaustausch in Innenräumen. Da der Mensch über 80 Prozent seiner Zeit in Innenräumen verbringt, spielt die Innenraumluftbelastung für die Exposition mit Schadstoffen eine erhebliche Rolle. Der verminderte Luftaustausch begünstigt eine erhöhte Luftfeuchtigkeit und damit u. a. ein vermehrtes Schimmelpilzwachstum.

Diesbezügliche Anfragen an das Gesundheitsamt der Stadt Leipzig, Abteilung Hygiene, hatten zwischen 1995 und 2003 von 83 auf 658 Anfragen zugenommen. Deshalb wurde zwischen dem Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle, der Universität Leipzig und dem Gesundheitsamt Leipzig eine Kooperationsstudie initiiert, die den Einfluss häuslicher Schimmelpilzbelastung auf die Gesundheit zum Gegenstand

hatte. In einem ersten Teil erfolgten eine Fragebogenuntersuchung zur Gesundheit bei 348 Erwachsenen und Schimmelpilzmessungen in 207 Wohnungen.

Bei einer Untergruppe von 52 Probanden wurde in einer Interventionsstudie der Einfluss der Schimmelpilzbelastung der Wohnung und deren Beseitigung nach einem Jahr auf subjektive und objektive klinische Parameter untersucht.

Methode

40 Erwachsene (Median des Alters 38 Jahre) und zwölf Kinder (Median des Alters 12 Jahre) wurden zwischen 1999 und 2003 im Abstand von einem Jahr zweimal klinisch und durch Fragebögen zu ihren subjektiven Beschwerden untersucht. Die Erstuntersuchung der Probanden erfolgte wegen gesundheitlicher Beeinträchtigung bei sichtbarer oder vermuteter Schimmelpilzbelastung der Wohnung. Die Nachuntersuchung nach zwölf Monaten wurde nach

erfolgreicher Beseitigung der Belastung vorgenommen.

Zu beiden Zeitpunkten wurden standardisierte Innenraummessungen der Schimmelpilzbelastung durch das Gesundheitsamt Leipzig durchgeführt, um die Abnahme der Exposition zu objektivieren. Bei den Messungen der Schimmelpilzsporenkonzentration in der Raumluft wurden mit einem Luftkeimsammler (MAS 100, Merck, Darmstadt) jeweils im Innenraum und in der Außenluft 100 Liter Luft auf DG 18-Platten gesammelt, anschließend die Platten bei Raumtemperatur inkubiert und die Sporenkonzentration in KBE/m³ Luft nach mikroskopischer Bestimmung der Gattungen und Spezies bestimmt. Eine Innenraumbelastung wurde angenommen, wenn die Differenz zwischen Innenraumluft und Außenluft für jede Gattung über 100 KBE/m³ lag.

Bei den Probanden wurden jeweils vor und ein Jahr nach Beseitigung der Belastung folgende klinische Untersuchungen durchgeführt: Anamnese und Status, Blutentnahme zur Untersuchung von Blutbild, CrP, ECP, IgA, IgG, IgM, spezifischem IgE und IgG und Lymphozytensubpopulationen. Zusätzlich erfolgten der Haut-Prick-Test und die Lungenfunktionsuntersuchung mittels Bodyplethysmographie (bei Kindern mit Kaltluftprovokation, bei Erwachsenen mit Carbacholprovokation).

Ergebnisse

Exposition

Bei der Erstuntersuchung stellten 98,1 Prozent der Patienten Schimmel- oder

Stockflecke in der Wohnung fest (Fragebogenangaben). 80,0 Prozent der Haushalte waren mit Schimmelpilzsporen in der Luft belastet. Insgesamt waren alle Personen, die in die Erstuntersuchung eingeschlossen wurden, sichtbar oder messbar mit Schimmelpilzen belastet. In der Nachuntersuchung wurde eine signifikante Reduktion der Schimmelpilzbelastung in der Luft gefunden, die durch Sanierung der Wohnung oder durch Umzug in eine andere Wohnung bedingt war.

Fragebogenerhebung zur Gesundheit

Den signifikanten Rückgang von in der Erstuntersuchung angegebenen Symptomen nach der Beseitigung der Schimmelpilzbelastung zeigt Tab. 1.

Laboruntersuchungen

Für folgende Laborparameter fanden sich signifikante Unterschiede:

In der Nachuntersuchung kam es zu einer signifikanten Verminderung des spezifischen IgE für Katzenallergen und *Penicillium notatum*.

Bei den Lymphozytensubpopulationen fand sich bei der Erstuntersuchung unter Schimmelpilzbelastung eine T-Zell-Suppression. Bei der Nachuntersuchung kam es zu einer signifikanten prozentualen Zunahme der T4(Helfer)-Zellen (CD4+) sowie T-Zellen (CD3). Die Population der B-Zellen (CD19) nahm signifikant ab.

Bei allen übrigen gemessenen Laborparametern wurden keine Unterschiede zwischen Erst- und Nachuntersuchung gefunden.

Haut-Prick-Test

Es wurden keine Unterschiede in der Sensibilisierungshäufigkeit zwischen Erst- und Nachuntersuchung gefunden.

Lungenfunktion

Die Basislungenfunktion lieferte aufgrund des signifikanten PEF- und MEF₇₅-Anstiegs in der Nachuntersuchung Indizien für eine Verringerung der Obstruktion (Tab. 2).

Diskussion

Parallel zur Abnahme der Schimmelpilzbelastung ein Jahr nach der Erstuntersuchung, entweder durch Umzug oder durch Sanierung der Wohnung, konnte eine signifikante Abnahme von Krankheitssymptomen und Befindlichkeitsstörungen gezeigt werden.

Schimmelpilze entfalten ihre gesundheitsschädliche Wirkung durch ihre vielfältigen Komponenten: Allergene können atopische Sensibilisierungen verursachen, mikrobielle flüchtige organische Verbindungen bedingen Atemwegsreizungen, Mykotoxine und 1,3 beta-D-Glukan haben immunmodulierende Eigenschaften.

Die T-Zell-Suppression in der Erst- im Vergleich zur Wiederholungsmessung stützt die Hypothese der durch Schimmelpilzbelastung hervorgerufenen immunmodulierenden Prozesse. Dass diese nicht deutlicher sichtbar werden (wenig signifikante Einflüsse auf die IgE-Produktion und im Haut-Prick-Test), kann mit der insgesamt kleinen Fallzahl zusammenhängen. Davon abgesehen wurde die Immun-

Symptome und Schimmelbelastung (n = 52)			
Symptom	Erstuntersuchung	Nachuntersuchung	p (McNemar-Test)
Kopfschmerzen	65 %	43 %	<0,05
Müdigkeit/Erschöpfung	41 %	30 %	<0,01
Trockene Haut/Juckreiz	37 %	28 %	<0,05
Trockene Zunge/Aphten	34 %	21 %	<0,01
Juckende Nase	22 %	14 %	<0,05
Konzentrationsstörungen	21 %	12 %	<0,05

Tab. 1

Ausgewählte Lungenfunktionsparameter bei der Erst- und Nachuntersuchung			
Parameter	Erstuntersuchung	Nachuntersuchung	p (McNemar-Test)
Obstruktion	11/40 (28 %)	5/40 (13 %)	p = 0,18
Bronchiale Hyperreagibilität	12/35 (34 %)	6/28 (21 %)	p = 0,22
PEF	72 % Soll (median)	85 % Soll (median)	p < 0,05
MEF ₇₅	76 % Soll (median)	89 % Soll (median)	p < 0,05

Tab. 2

modulation auch durch andere Innenraumexpositionen und Lebensgewohnheiten, z. B. das Rauchen, beeinflusst, die in dieser Untersuchung aber nicht berücksichtigt werden konnten.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren 32 Studienteilnehmer umgezogen. 20 Teilnehmer waren in ihrer Wohnung geblieben und hatten z.T. renoviert. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse wurde eine genauere Quantifizierung dieser Einflüsse vorgenommen. Infolgedessen erwies sich in der Nachuntersuchung nach einem Jahr besonders der Umzug als die wirksamste Maßnahme zur Reduzierung von Symptomen. Bei einer einfachen Renovierung wird häufig die Schimmelpilzbelastung nicht vollständig beseitigt, was durch hier nicht gezeigte Ergebnisse der Studie belegt werden kann. Hinzu kommen neue Innenraumexpositionen durch bei Renovierungen frei werdende flüchtige organische Verbindungen.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass Schimmelpilzbelastung der Wohnung mit verschiedenen subjektiven und objektivierbaren Gesundheitsproblemen verbunden ist, die nach ihrer Beseitigung signifikant abnehmen. Daraus folgt, dass bei einer Belastung des Wohnraums mit Schimmelpilzen ein Umzug oder eine fachgerechte effektive Schimmelpilzbeseitigung als Interventionsmaßnahmen dringend empfohlen werden müssen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. habil. Ulrike Diez

Klinikum St. Georg, Ambulantes Behandlungszentrum

Delitzscher Straße 141, 04219 Leipzig

E-Mail: ulrike.diez@sanktgeorg.de

Literatur

[1] Hinkelmann A: Einfluss von inhalativer Schimmelpilzexposition auf das Beschwerdeprofil und auf diagnostische Parameter von Patienten einer umweltmedizinischen Ambulanz. Dissertation Universität Leipzig, 2007

[2] Weißenborn T: Schimmelpilzbelastung in der Wohnung und deren Einfluss auf die Gesundheit – eine Interventionsstudie. Dissertation Universität Leipzig, 2005

Weiterführende Literatur bei den Autoren.

Neuer GPA-Vorstand gewählt

Bei der Arbeitstagung von Vorstand und Arbeitsgemeinschaften der GPA Ende Januar in Höhenried am Starnberger See wurde Prof. Dr. Albrecht Bufe (Bochum) einstimmig in seinem Amt als Vorsitzender bestätigt. Auch der stellvertretende Vorsitzende Prof. Dr. Carl Peter Bauer (Gaißach) und Schriftführer Dr. Frank Friedrichs (Aachen) wurden wiedergewählt.



Prof. Dr. Albrecht Bufe

Eine Veränderung gab es dagegen im Amt des Schatzmeisters: PD Dr. Christian Vogelberg (Dresden) folgt hier auf Prof. Dr. Jürgen Seidenberg (Oldenburg), der als kooptiertes

Vorstandsmitglied künftig die Verbindung zur Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) sicherstellen wird.

Dem GPA-Vorstand gehören darüber hinaus als Vertreter der regionalen Arbeitsgemeinschaften oder als kooptierte Mitglieder an: Prof. Dr. Johannes Forster (Freiburg), PD Dr. Günter Frey (Aue), Dr. Armin Grübl (München), Prof. Dr. Gesine Hansen (Hannover), Prof. Dr. Eckard Hamelmann (Bochum), Dr. Isidor Huttegger (Salzburg), PD Dr. Roger Lauener (Davos) und Dr. Ernst Rietschel (Köln).

In Höhenried wurde der Kreis der wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA um eine weitere, neunte Gruppe erweitert. Unter der Leitung von PD Dr. Christian Vogelberg und Prof. Dr. Eckard Hamelmann stellt sie die pädiatrisch-allergologische Forschung in den Mittelpunkt ihrer Arbeit.

Intensiver Tierkontakt der Mutter beeinflusst das Immunsystem des Kindes

Weniger Neurodermitis bei Kindern dank Nutztieren und Katzen

Kinder von Müttern, die Kontakt mit Nutztieren und Katzen haben, sind besser gegen Neurodermitis geschützt. Dies belegt eine neue prospektive Studie von Caroline Roduit aus der Forschungsgruppe von Roger Lauener (Hochgebirgsklinik Davos, Universität Zürich). Darin untersuchten Roduit und Kollegen aus fünf europäischen Ländern den Zusammenhang zwischen pränatalem Tierkontakt sowie der Genexpression angeborener Immunrezeptoren und Neurodermitis.

Für andere allergische Erkrankungen konnte bereits gezeigt werden, dass sie weniger häufig auftreten, wenn Kinder auf einem Bauernhof aufwachsen oder ihre Mütter während der Schwangerschaft auf einem Bauernhof lebten. Dabei wirkt sich der Kontakt zu Nutztieren, der Genuss von Milch vom Bauernhof und der Kontakt zu Bakterienbestandteilen positiv aus.

Jetzt wurden 1.063 Kinder aus ländlichen Gegenden in Österreich, Finnland, Frankreich, Deutschland und der Schweiz in die Studie eingeschlossen. 508 von ihnen wuchsen in Bauernfamilien auf, 555 in Familien ohne bäuerlichen Hintergrund. Untersucht wurde die Entwicklung einer atopischen Dermatitis in den ersten beiden Lebensjahren. Um den Zusammenhang zwischen Neurodermitis, genetischen und Umwelteinflüssen besser beurteilen zu können, wurde von allen Kindern Nabelschnurblut gesammelt. Daraus wurde die Expression angeborener Immunrezeptoren TLR (Toll-like receptor) und CD14 bestimmt, deren Ausprägung mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, dass eine allergische Krankheit

diagnostiziert wird. Vorhergehende Studien hatten einen Zusammenhang zwischen deren vermehrter Expression und einem intensiveren Kontakt mit mikrobiellen Bestandteilen ergeben.

Die Forschenden konnten nachweisen, dass bei Kindern von Müttern, die ihre Schwangerschaft im Umfeld von Nutztieren oder Katzen erlebten, das Risiko geringer war, in den ersten beiden Lebensjahren an einer Neurodermitis zu erkranken. Dieser Effekt war umso ausgeprägter, je intensiver der Tierkontakt war. Wenn die Mutter mit mehr als drei Tierarten Kontakt hatte, reduzierte dies das Risiko des Kindes, an Neurodermitis zu erkranken, um die Hälfte, verglichen mit Müttern ohne Tierkontakt.

In der vorliegenden Studie fand sich eine negative Korrelation zwischen der Expression von TLRs und CD14 aus dem Nabelschnurblut und der Entwicklung von atopischer Dermatitis in den ersten beiden Lebensjahren. Dieser Effekt war insbesondere bei TLR5 und TLR9 signifikant, für TLR 1, 2, 4, 6, 7 und 8 sowie CD14 war er deutlich, jedoch nicht signifikant. Kinder mit einem Wert von TLR5 und TLR9 im oberen Drittel hatten ein um 50 Prozent reduziertes Risiko, an Neurodermitis zu erkranken. Allerdings war ein Zusammenhang zwischen der Exposition der Mutter gegenüber vier Tierarten und der erhöhten Expression der TLRs 5 und 9 nur als Trend nachweisbar.

Quelle

Roduit C et al: Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2011



EU-Projekt MeDALL: Neue Hoffnung für die Ursachenforschung von Allergien

Mit einer Auftaktveranstaltung vom 24. bis 26. Januar 2011 startete in Barcelona das neue EU-finanzierte Gemeinschaftsprojekt zur Erforschung der Ursachen von Allergien, MeDALL. MeDALL steht für „Mechanisms of the Development of ALLergy“. Das von GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) initiierte Projekt soll zu wegweisenden neuen Erkenntnissen über die Ursachen und Mechanismen allergischer Erkrankungen, besonders bei Kindern, führen.

Die MeDALL-Wissenschaftler folgen dabei innovativen, integrativen Forschungsstrategien mit interdisziplinären Ansätzen von der Biologie bis hin zur Epidemiologie. Zu Beginn wird auf Informationen vorangegangener Geburtskohortenstudien zurückgegriffen. Mehr als 42.000 zwischen 1992 und 2007 geborene Kinder aus Europa nahmen an diesen Studien teil. Im zweiten Schritt werden 18.000 dieser Kinder nach einem standardisierten Verfahren noch einmal untersucht.

Ziel: Wissen und Verständnis verbessern

Während des ersten wissenschaftlichen Seminars versammelten sich mehr als 30 internationale Wissenschaftler, um die Forschungsgrundlagen für MeDALL zu definieren. Projektkoordinator und Vorsitzender des Wis-



senschaftsseminals Jean Bousquet (INSERM und Montpellier Universität, Frankreich) sagt: „Die Forschungsergebnisse werden uns bei der Frühdiagnose, bei der Konzipierung primärer und sekundärer Strategien zur Vorbeugung und bei der Entwicklung neuartiger, kostensparender Behandlungsmethoden allergischer Funktionsstörungen helfen.“ Josep M. Anto (CREAL, Barcelona, Spanien), wissenschaftlicher Koordinator, fügt hinzu: „MeDALL vereint die besten Forschungsteams aus ganz Europa. Gemeinsam werden sie dafür sorgen, dass Daten aus laufenden Kohortenstudien mit der Systembiologie verbunden werden, um innovative Lösungsansätze zu finden.“

Das MeDALL-Konsortium besteht aus 23 öffentlichen und privaten Einrichtungen, darunter drei mittelständischen europäischen Unternehmen, deren besondere komplementäre Wissenschaftsexpertise zu den Zielen von MeDALL beiträgt. Das Projekt wird vom Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale (INSERM), Paris, Frankreich, und dem Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spanien, koordiniert. MeDALL ist ein von der Europäischen Union gefördertes Projekt im Rahmen des 7. EU-Forschungsrahmenprogramms (FP7).

ADF/ECARF Award 2011 für Forschungsprojekt zu Nickelallergien



Dr. Marc Schmidt

Dr. Marc Schmidt vom Universitätsklinikum Gießen hat den diesjährigen ADF/ECARF Award für seine Forschungsergebnisse zu Ursachen und Therapien von Nickelallergien erhalten. Die Europäische Stiftung für Allergieforschung (ECARF) und die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) verliehen den mit 5.000 Euro dotierten Preis im Rahmen der 38. Jahrestagung der ADF in Tübingen.

Nickelallergien sind in Industrieländern die häufigste Form der Kontaktallergie; bis zu 65 Millionen Menschen reagieren allein in Europa allergisch auf dieses Metall. Das Forscherteam des Zentrums für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Gießen unter der Leitung des Biologen Dr. Marc Schmidt wurde nun für seine herausragenden Forschungsergebnisse zur Ursachenentschlüsselung von Nickelallergien ausgezeichnet. Für

ihr Forschungsprojekt „Ausschlaggebende Rolle des menschlichen Toll-like-Rezeptors 4 bei der Entstehung von Nickelallergien“ erhielt die Arbeitsgruppe den ADF/ECARF Award 2011.

In der Forschung war bereits bekannt, dass sowohl ein spezifisches Signal von T-Lymphozyten als auch ein entzündlicher Stimulus Auslöser einer Nickelallergie sind. Wie dieses entzündliche Signal jedoch beschaffen ist, war bislang unbekannt. Die Arbeitsgruppe um Dr. Marc Schmidt konnte dieses Signal jetzt identifizieren. Demnach heften sich bei einer Nickelallergie kleinste Nickelteilchen an ein Schlüsseleiweiß, das normalerweise für die Abwehr von Bakterien zuständig ist. Dieses Eiweiß, ein Rezeptor mit dem Namen TLR4 (Toll-like-Rezeptor 4), sorgt dafür, dass bei den Betroffenen eine Entzündungsreaktion ausgelöst wird mit Hautrötungen, Juckreiz und Brennen als Folge.

In weiteren Untersuchungen will die Forschergruppe nun herausfinden, wie diese spezifische Nickel-Andockstelle mithilfe von Medikamenten blockiert werden kann, ohne dass gleichzeitig die Abwehr von Bakterien negativ beeinflusst wird.

MonteluBronch nun auch für 2- bis 5-jährige Kinder

Mit der MonteluBronch 4 mg-Kautablette bietet InfectoPharm ab sofort eine weitere wichtige Therapieoption für 2- bis 5-jährige Kinder mit Asthma bronchiale. MonteluBronch 4 mg-Kautablette ist zugelassen zur Monotherapie bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma, die nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide (ICS) anzuwenden. Auch laut aktueller Nationaler Versorgungs-Leitlinie Asthma stellt Montelukast eine mögliche Alternative zu ICS in Stufe 2 des Therapieschemas und eine sinnvolle Therapieergänzung in Stufe 3 oder 4 dar, wenn das Asthma mit ICS alleine nicht kontrollierbar ist [1].

Einer der häufigsten Auslöser für Asthmaepisoden bei Kindern sind Atemwegsinfekte [2]. „Besonders im Kleinkindesalter, in dem das infektierte Asthma in Vordergrund steht, haben mehrere Studien [3, 4] gezeigt, dass die Zahl der durch Infekte ausgelösten Asthmaepisoden durch Montelukast reduziert werden konnte“, betont Prof. Dr. Dietrich Berdel aus Wesel.

Die Wirksamkeit von Montelukast bei 2- bis 5-jährigen Kindern konnte eine placebokontrollierte, multizentrische, doppelt verblindete Studie zeigen: Die Patienten erhielten entweder Montelukast (4 oder 5 mg/Tag, abhängig vom Alter, n=278) oder Placebo (n=271) für zwölf Monate. Montelukast reduzierte die infektbedingten Asthma-Exazerbationen signifikant um 31,9 Prozent sowie die Anwendungshäufigkeit von ICS um 39,8 Prozent [4].

Quellen:

- [1] Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma, 2. Auflage, März 2010
- [2] Johnston SL et al., BMJ. 1995; 310: 1225–1229
- [3] Johnston NW et al., Pediatrics. 2007; 120 (3): e702–712
- [4] Bisgaard H et al., Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 315–322



MonteluBronch von InfectoPharm.

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

Molekulare Allergiediagnostik: Allergien besser verstehen

Die Molekulare Allergiediagnostik setzt dort an, wo das konventionelle Vorgehen seine Grenzen erreicht: Sie identifiziert nicht nur die Allergenquelle, sondern die für die Sensibilisierung relevanten Allergenkomponenten (Proteinmoleküle dieser Quelle).

Unterscheiden Sie Primärsensibilisierungen von Kreuzreaktionen

Scheinbare Mehrfachsensibilisierungen werden häufig von wenigen kreuzreaktiven Komponenten ausgelöst, die in ähnlicher Form in vielen Allergenquellen vorkommen – (z. B. pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie oder Latex-Frucht-Syndrom). Auch überraschende allergische Symptome können oftmals durch Kreuzreaktionen erklärt werden (z. B. bei Hausstauballergikern, die aufgrund einer Kreuzreaktion auf Tropomyosin keine Shrimps vertragen).

Führen Sie die Spezifische Immuntherapie (SIT) noch erfolgreicher durch

Birke oder Gräser oder beides? Die SIT bei Pollenallergikern kann nur erfolgreich sein, wenn mit dem Allergen behandelt wird, das die Krankheit

auch auslöst. Wer die konventionelle Diagnostik um Komponententests erweitert, erhält zusätzliche Hinweise, um diese Frage zu beantworten. Zeigt das Testergebnis Ihres Patienten IgE-Antikörper gegen eine oder mehrere spezifische Allergenkomponenten – z. B. die Hauptallergene Bet v 1 (Birke) und / oder Phl p 1 und Phl p 5

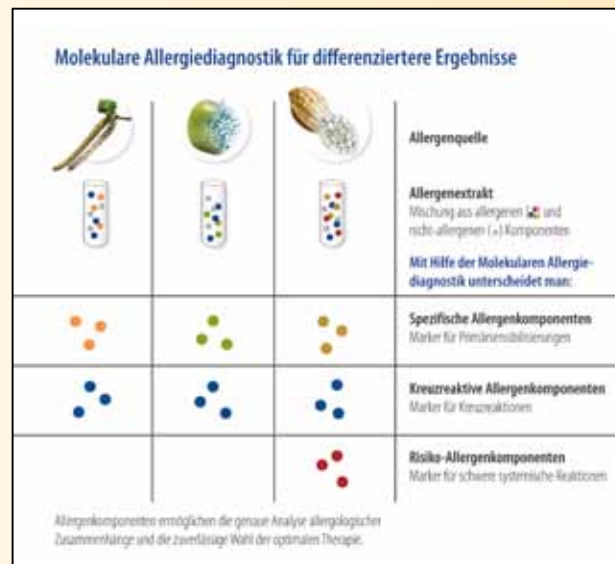
(Lieschgras) – ist von einer Primärsensibilisierung auszugehen und eine gute Ausgangslage für eine SIT gegeben.

Schätzen Sie das Risiko schwerer systemischer Reaktionen auf Nahrungsmittel auch ohne Provokationstest ein

Welchem Patienten müssen Sie eine strikte Allergenkarenz empfehlen und ein Notfallset verschreiben? Testen Sie bei Nahrungsmittelallergien gezielt auf Risikokomponenten, um die zu erwartende allergische Reaktion besser einschätzen zu können.

Ein Beispiel: Ein Erdnussallergiker mit IgE-Antikörpern gegen die Komponente Ara h 2, einem Risikomarker für schwere systemische Reaktionen, ist hoch gefährdet, während der Ara h 8-sensibilisierte Erdnussallergiker beim Genuss von Erdnüssen oft nur ein orales Allergiesyndrom (OAS) ausbilden wird (Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie).

Keine andere Methode als die Molekulare Allergiediagnostik bietet Ihnen vergleichbar differenzierte diagnostische und therapeutisch relevante Möglichkeiten.



Xolair®-Fertigspritze zur Behandlung von schwerem allergischem Asthma zugelassen

Die neue gebrauchsfertige Injektionslösung von Xolair® (Omalizumab) wurde in Deutschland zur Behandlung von schwerem allergischem Asthma zugelassen. Bisher war Omalizumab nur als lyophilisiertes („gefriergetrocknetes“) Pulver verfügbar. Vor einer Behandlung musste der Wirkstoff erst in einer 15- bis 20-minütigen Aufbereitungszeit rekonstituiert werden. Mit der gebrauchsfertigen Injektionslösung wird die Anwendung jetzt sowohl für Ärzte als auch für Patienten deutlich vereinfacht. Die Fertigspritze wird in den Dosierungen 75 mg und 150 mg Omalizumab angeboten. Durch eine Kombination der beiden Wirkstärken kann die individuell benötigte Dosis erreicht werden. Die neue Dosierungsform ermöglicht dadurch eine exaktere Dosierung [1].

Mehr Lebensqualität durch effiziente Symptomkontrolle

Klinische Studien und Erfahrungen bei Patienten mit schwergradigem Asthma, deren Symptome trotz bester verfügbarer Medikation nicht ausreichend behandelt werden können, zeigen: Xolair kontrolliert die Symptome effizient und verringert die Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen und Notfallbehandlungen [2]. Die Wirksamkeit

von Xolair wurde bereits in den von der Global Initiative for Asthma (GINA) herausgegebenen internationalen Therapierichtlinien anerkannt. GINA empfiehlt die Anti-IgE-Therapie als zusätzliche Maßnahme bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma, das durch herkömmliche klinische Therapieoptionen nur unzureichend kontrollierbar ist [3]. In den aktuellen Therapieempfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Nationalen Versorgungsleitlinie 2009 wird Omalizumab mit dem Evidenzgrad 1 im Sinne des Eskalations-/Deeskalationsschemas vor dem dauerhaften Einsatz von oralen Steroiden empfohlen [4, 5].

Die lyophilisierte Xolair-Formulierung hat seit Oktober 2005 die EU-Zulassung. In Deutschland ist Xolair in beiden Darreichungsformen für die Verordnung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (sechs Jahre und älter) mit schwerem persistierendem Asthma indiziert, die einen positiven Hauttest oder eine In-Vitro-Reaktivität auf ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV₁ < 80%) haben, als auch unter häufigen Symptomen tagsüber oder nächtlichem Erwachen leiden. Dabei gilt die Restriktion bezüglich

der Lungenfunktion in der EU nicht für Kinder zwischen sechs und elf Jahren. Zusätzlich müssen bei den Patienten trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen inhalativen Beta₂-Antagonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen festgestellt worden sein.

Quellen

- [1] Dolan CM et al.: Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 32–9.
- [2] Bousquet J et al.: The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2004 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.007770.
- [3] Pocket Guide for asthma management and prevention (for Adults and Children Older than 5 Years), 2010. www.ginasthma.com
- [4] <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>. Zuletzt aufgerufen am 21. Januar 2011.
- [5] Buhl R et al.: Guidelines for diagnosis and treatment of asthma patients. *Pneumologie* 2006; 60: 139–183.

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

Neurodermitis

III. Therapie (Teil 2: Sonstige Maßnahmen)

Liebe Eltern,

in der letzten Ausgabe wurden die aktuellen Empfehlungen zur Hautpflege und zur medikamentösen Behandlung vorgestellt. Im Folgenden geht es um weitere Maßnahmen, die beim neurodermitis-kranken Kind ergriffen werden sollten.

Juckreiz und Kratzen

Kratzen führt zu noch stärkerem Juckreiz, Entzündungen und offenen Stellen. Daher Fingernägel kurz schneiden, Säuglingen Baumwollhandschuhe anziehen, evtl. Neurodermitikeranzug verwenden, Schwitzen vermeiden. Juckreizstillende Mittel können örtlich aufgetragen (z. B. Eichenrinde, Polidocanol) oder eingenommen werden (Antihistaminika). Entscheidend ist, eine vom Kind akzeptierte Methode zur Juckreizstillung zu finden. Folgende Juckreiz-Stopp-Techniken haben sich bewährt (siehe Ratgeber „Quälender Juckreiz bei Neurodermitis!“):

- Eincremen
- Kühlen (Creme aus dem Kühlschrank, kühle Umschläge, Coldpack)
- Klopfen, Drücken, Zwickeln der Haut (statt Kratzen)
- Ablenken, Spielen
- Bearbeiten von Kratzholz oder Kletterknete an Stelle der Haut.

Kleidung

Die Kleidung sollte glatt, saugfähig, luftdurchlässig und alles, was direkt auf dem Körper getragen wird, nicht intensiv gefärbt sein (z. B. ungefärbte Baumwolle, Viskose). Wolle oder Felle verstärken den Juckreiz. Einnäher aus Synthetik entfernen, evtl. Nähte nach außen tragen. Silberbeschichtete Unterwäsche kann den

Keimgehalt auf der Haut reduzieren, ist jedoch sehr teuer.

Ernährung

Stillen Sie Ihren Säugling möglichst vier Monate voll. Nach Absprache mit dem Kinder- und Jugendarzt können Sie ersatzweise eine hypoallergene Säuglingsnahrung verwenden. Mit der Beikost (in der Regel Gemüsebrei) kann begonnen werden, wenn das Kind volle vier Monate alt ist. Kuhmilch, Hühnerei, nusshaltige Produkte und Fisch sollten Sie allerdings im Gegensatz zu Kindern, die nicht an einer Neurodermitis leiden, im ersten Lebensjahr vorsichtig und nach Absprache mit dem Kinder- und Jugendarzt einführen; evtl. wird vor Gabe dieser Nahrungsmittel ein Allergietest durchgeführt. Unverarbeitete Nüsse sollten Säuglingen und Kleinkindern wegen der Gefahr des „Verschluckens“ generell nicht gegeben werden. Fruchtsäuren (z. B. in Zitrusfrüchten), zu viel Süßes, in seltenen Fällen auch Farb- und Konservierungsstoffe können den Hautzustand verschlechtern. Wichtige Nahrungsmittel dürfen nur bei nachgewiesener Allergie und gezielter Beratung und Überwachung durch Arzt oder Ernährungsberaterin weggelassen werden, da ansonsten vor allem bei kleinen Kindern eine Mangelernährung droht. Eine allgemeine „Neurodermitisdiät“ gibt es nicht. Eine spezielle Diät der stillenden Mutter wird nicht empfohlen, es sei denn, die Mutter leidet selbst unter einer Nahrungsmittelallergie oder es besteht eine Nahrungsmittelallergie beim Kind.

Impfungen

Neurodermitiskinder sollten alle empfohlenen Schutzimpfungen erhalten. Die-

se werden von den meisten Neurodermitiskindern problemlos vertragen. Einige Grippeimpfstoffe sowie der Gelbfieberimpfstoff dürfen bei Hühnereiweißallergikern nicht verwendet bzw. nach eingehender Nutzen/Risiko-Abwägung nur von allergologisch erfahrenen Ärzten verabreicht werden.

Weitere Vorbeugemaßnahmen

Aus Gründen der Allergievorbereitung sollten keine Fell oder Federn tragenden Haustiere neu angeschafft werden. Die Luftfeuchtigkeit sollte unter 65 Prozent liegen und die Räume sollten regelmäßig stoßgelüftet werden, um dem Wachstum von Schimmelpilzen vorzubeugen. Diese Maßnahme engt auch den Lebensraum von Hausstaubmilben ein.

Sonstiges

Sorgen Sie bei allem Stress für einen geregelten Tagesablauf mit ausreichend Schlaf. Lassen Sie auch Ihre Erholungsphasen nicht zu kurz kommen. Bei älteren Kindern können Entspannungsverfahren nützlich sein. Urlaub am Meer oder im Hochgebirge wirkt sich meist positiv auf die Haut aus. Bei schwerer Neurodermitis kann eine Rehabilitationsmaßnahme erforderlich werden. Schulungsprogramme der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitischulung (AGNES) für Eltern und Kinder sind inzwischen etabliert.

Weitere Informationen unter:
www.allergie-asthma-online.de

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

IN DEUTSCHLAND

Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der nappa

13./14. Mai 2011, Georgsmarienhütte

Leitung: Prof. Dr. Albrecht Bufe, Bochum; Dr. Rüdiger Szczepanski, Osnabrück

Information: Akademie Luftiku(r)s, Beate Hagedorn-Heße, Kinderhospital Osnabrück, Iburger Straße 187, 49082 Osnabrück, Tel.: 0541-5602-213, Fax: 0541-5829985, E-Mail: hesseakos@uminfo.de

XIIth International Congress of Paediatric Laboratory Medicine (ICPLM)

13.–15. Mai 2011, Berlin

Symposien u.a. über Pädiatrische Immunologie und Allergologie

Vorsitz: Prof. Dr. Volker Wahn, Berlin

Information: www.icplm2011.org oder Prof. Dr. Klaus P. Kohse, Klinikum Oldenburg gGmbH, Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg, Tel.: 0441-403-2600, E-Mail: kohse.klaus@klinikum-oldenburg.de

21. Jahrestagung der APPA

20.–22. Mai 2011, Berlin

Vorsitz: Prof. Dr. med. Volker Stephan, Dr. med. Thomas Biedermann, Berlin

Information: Intercom Dresden GmbH, Silke Wolf, Zellescher Weg 3, 01069 Dresden, Tel.: 0351-32017350, Fax: 0351-32017333, E-Mail: swolf@intercom.de

31. Seminar „Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung“ der WAPPA

17./18. Juni 2011, Köln

Leitung: Dr. Frank Friedrichs, Aachen; Prof. Dr. Bodo Niggemann, Berlin
Information: DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel.: 04736-102 534, Fax: 04736-102 536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www1.di-text.de

6. Deutscher Allergiekongress Wiesbaden 2011

8.–10. September 2011, Wiesbaden

Leitung: Prof. Dr. med. Ludger Klimek, Wiesbaden; Prof. Dr. med. Wolfgang Schlenker, Frankfurt am Main

Information und Anmeldung: www.allergiekongress.de

Praktischer Allergie- und Hyposensibilisierungskurs der APPA

16./17. September 2011, Wörlitz

Leitung: PD Dr. Sebastian Schmidt, Greifswald
Information: Intercom Dresden GmbH, Silke Wolf, Tel.: 0351-32017350, Fax: 0351-32017333, E-Mail: swolf@intercom.de

5. Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der WAPPA

1./2. Oktober 2011, Bad Nauheim

Leitung: Bernd Misch, Neunkirchen

Information: DI-Text, Frank Digel (siehe oben)

25. Jahrestagung der AGPAS

7./8. Oktober 2011, Augsburg

Leitung: Dr. Michael Gerstlauer, Augsburg

Information: Wurts & Partner PR GmbH, Bernrieder Str. 4, 82327 Tutzing, Tel.: 08158-99 670, Fax: 08158-99 67 29, E-Mail: info@wurts-pr.de

Seminar „Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung“ der nappa

7./8. Oktober 2011, Hannover

Leitung: Dr. Kornelia Schmidt, Dr. Nikolaus Schwerk, Hannover

Information: DI-Text, Frank Digel (siehe oben)

18. Jahrestagung der WAPPA

21./22. Oktober 2011, Bochum

Leitung: Prof. Dr. Eckard Hamelmann, Bochum

Information: DI-Text, Frank Digel (siehe oben)

Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der APPA

28./29. Oktober 2011, Wörlitz

Leitung: Dr. Wolfgang Lässig, Halle/Saale

Information: Dr. med. Antje Nordwig, Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt, Industriestraße 40, 01129 Dresden, Tel.: 0351-8562502, Fax: 0351-8562500, E-Mail: antje.nordwig@gmx.de oder Intercom Dresden GmbH, Silke Wolf, Zellescher Weg 3, 01069 Dresden, Tel.: 0351-32017350, Fax: 0351-32017333, E-Mail: swolf@intercom.de

5. Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der WAPPA

12./13. November 2011, Bonn

Leitung: Dr. Lars Lange, Bonn

Information: DI-Text, Frank Digel (siehe oben)

29. Allergiesymposium der nappa

18./19. November 2011, Oldenburg

Leitung: Prof. Dr. Jürgen Seidenberg, Oldenburg

Information: DI-Text, Frank Digel (siehe oben)

Weitere Termine unter www.gpaev.de

Titelthema der nächsten Ausgabe:

Immuntherapie

Die Ausgabe 3/2011
erscheint am 30. Juni 2011

IM AUSLAND

30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI Istanbul 2011)

11.–15. Juni 2011, Istanbul, Türkei

Information: www.eaaci2011.com

10th International Congress on Pediatric Pulmonology (CIPP X) 2011

25.–27. Juni 2011, Versailles, Frankreich

Information: Dr. Flore Bidart, Mediixa 27, rue Masséna, 06000 Nizza, Frankreich, Tel.: +33 (0) 497 038 597, Fax: +33 (0) 497 038 598, E-Mail: info-cipp@mediixa.com, Web: www.cipp-meeting.org

