

# Pädiatrische *Allergologie*

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



*Titelthema*

## **Compliance und Asthma**

## **Fixe Arzneimittel- kombinationen in der Asthma- Therapie**

*Eltern-Ratgeber*

## **Insektengift- Allergien**

2/2000



## Liebe Kollegin, lieber Kollege,

die Therapie des Asthma bronchiale ist trotz verschiedener Konsensus-papiere nach wie vor Gegenstand von zum Teil kontroversen Diskussionen.

Weitgehende Einigkeit besteht in der Vorstellung, dass die bronchiale Entzündung eine Voraussetzung für die Manifestation eines Asthma bronchiale ist und somit der primäre Therapieeinsatz in einer antientzündlichen Behandlung liegen sollte. Neben diesem antiinflammatorischen Ansatz stellt die bronchodilatatorische Behandlung ein weiteres Grundelement der Asthma-therapie dar.

Bei der Entscheidung, ab welchem Schweregrad eine Dauertherapie beginnt, sollte berücksichtigt werden, dass gerade im Kindesalter der Schweregrad in Abhängigkeit von Exposition und Auslösefaktoren während eines Jahres wechseln kann. So ist z.B. der Asthma-Verlauf bei einem Kind mit überwiegend infektabhängigem Asthma bronchiale in den Herbst- und Wintermonaten anders einzuschätzen als in den Sommermonaten. Zusätzlich sollte sich die Einstufung nicht nur an den Symptomen, sondern auch an der Lungenfunktion orientieren, wobei Peakflow und FEV<sub>1</sub> alleine zur Beurteilung nicht



genügen. Es sollte in regelmäßigen Abständen auch zumindest eine Flussvolumenkurve mit Bestimmung von MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub> und MEF<sub>25</sub> gemessen werden.

Bei der Entscheidung über Art und Umfang der Dauertherapie stellen fixe Kombinationen zwischen antientzündlichen und bronchodilatatorischen Arzneimitteln Optionen dar, welche die Compliance fördern sollen, aber als fixe Kombinationen auch eine fixe Dosis haben. Aus diesem Grund wird ihr Einsatz zum Teil kontrovers diskutiert.

Die Arbeit über fixe Arzneimittelkombinationen stellt deshalb eine Meinung dar, ebenso wie die Darstellung des Qualitätszirkels Osnabrück über Spacer, in dessen Ergebnissen nur einige Arten von Spacern berücksichtigt sind.

Gerne würden wir die in diesem Heft dargestellten Ansichten diskutieren und laden Sie ein, uns Ihre Meinung dazu mitzuteilen.

Ihr

Univ.-Prof. Dr. C.P. Bauer

## Die Brücke zwischen Klinik und Praxis

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

Bitte hier ausschneiden und im Fensterumschlag senden



### Abonnementbestellung

Ich bestelle die Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ ab sofort zum Abo-Vorzugspreis von 65,00 DM (für Studenten bei Vorlage einer Bescheinigung 50,00 DM) für vier Ausgaben. Das Abonnement verlängert sich um ein weiteres Jahr, wenn ich nicht acht Wochen vor Ablauf schriftlich kündige.

Vorname/Name \_\_\_\_\_

Straße/Hausnummer \_\_\_\_\_ PLZ/Ort \_\_\_\_\_ Tel./Fax \_\_\_\_\_

Ich wünsche folgende Zahlungsweise:  Bankeinzug  gegen Rechnung

Bankleitzahl: \_\_\_\_\_ Geldinstitut: \_\_\_\_\_

Kontonummer: \_\_\_\_\_

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

Datum, 1. Unterschrift des Abonnenten

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

Datum, 2. Unterschrift des Abonnenten



## 3 Editorial

### TOPIC

### 6 Compliance und Asthma

Mangelnde Compliance ist vor allem beim Asthma ein Hindernis bei Bewältigung und Therapie der Erkrankung. Was sind die Ursachen? Wie kann die Compliance gefördert werden?

### 10 Der Einsatz fixer Arzneimittelkombinationen in der Behandlung des kindlichen Asthma

Problematik, Vorteile, Empfehlungen.

### 13 Aktuelle Probleme bei Sprays und Spacern – Versuch einer Zuordnung

Synopse aus dem Qualitätszirkel Allergologie/Pädiatrische Pneumologie und Patientenschulung, Osnabrück.

### LEITLINIE

### 16 Leitlinie »Atemregulationsstörungen«

Ärztlich-wissenschaftliche Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie.

### 18 Gentechnische (rekombinante) Allergene – Nutzen für Diagnostik und Therapie

Welchen Stellenwert haben klonierte Allergene?

### 24 Magazin

### DISA AKTUELL

### 26 Simaroline – die Wundercreme gegen Pollenallergie?

Simaroline wird derzeit in den Medien stark beworben. Was steckt dahinter?

### 28 Neues vom Buchmarkt

### ELTERN-RATGEBER

### 29 Insektengiftallergien

Wie zeigen sich die allergischen Reaktionen? Tipps zur Vorbeugung. Was ist nach einem Stich zu tun?

### 30 Termine

*Das Titelbild für diese Ausgabe malte Nadja Averbeck, 8 Jahre, aus 86633 Neuburg*

## IMPRESSUM

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis. 3. Jg./Nr. 2.

Herausgeber: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V., Rathausstraße 10, 52072 Aachen.

Verlag: WURMS & PARTNER Public Relations GmbH, Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing.

Schriftleitung: Prof. Dr. J. Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, Cloppenburg Straße 363, 26133 Oldenburg, Fax 0441/403-2887; Prof. Dr. C.P. Bauer, Fachklinik Gaißach der LVA Obb., 83674 Gaißach bei Bad Tölz, Fax 08041/798-222; Dr. F. Friedrichs, Rathausstraße 10, 52072 Aachen, Fax 0241/174349.

Wissenschaftlicher Beirat: Dr. D. Bulle, Prof. Dr. J. Forster, PD Dr. G. Frey, Dr. W. Lässig, Dr. W. Rebien, Dr. E. Rietschel, Prof. Dr. A. Schuster, Dr. R. Szczepanski, PD Dr. A. Tacke, Prof. Dr. St. Zielen, Prof. Dr. Th. Zimmermann.

Redaktion: Ingeborg Wurms M.A., Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing, Tel. 08158/9967-0, Fax 08158/9967-29, E-Mail: wurms.partner.pr@t-online.de

Bildnachweis: Bresser (7), Milupa (24), UCB-Pharma (25)

Anzeigenleitung: Holger Wurms, Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing, Tel. 08158/9967-0, Fax 08158/9967-29.

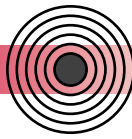
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 3 vom 1.1.2000.

Erscheinungsweise: Die Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis erscheint vierteljährlich jeweils zu Beginn des Quartals.

Bezugspreise: Einzelheft: 22,50 DM, Jahresabonnement: 65,00 DM, Jahresabonnement für Studenten (bei Vorlage einer Bescheinigung) 50,00 DM (jeweils zuzügl. Versandkosten). Für Mitglieder der vier regionalen pädiatrisch-allergologischen Arbeitsgemeinschaften ist das Jahresabonnement im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Druck: Druck- und Verlagshaus Alois Erdl KG, Trostberg.

ISSN: 1435-4233



# Compliance und Asthma

Hans-Georg Bresser, Gilead gGmbH – Kinderzentrum, Bielefeld

Mangelnde Compliance ist bei sehr vielen chronischen Erkrankungen ein weit verbreiteter Tatbestand. Insbesondere von Ärzten wird dieses Problem unterschätzt.

Die Mitarbeit des Patienten bei der Bewältigung und Therapie einer chronischen Krankheit ist vielfältigen Einflussfaktoren ausgesetzt. Es ist häufig schwierig zu entscheiden, ob der ausbleibende Behandlungserfolg auf der Unterschätzung des Schweregrades der Erkrankung beruht oder ob dies die Folge einer nicht optimalen Patientenmitarbeit ist. Gerade bei dem oft wechselvollen Verlauf einer Asthma-Erkrankung mit langen beschwerdefreien Intervallen zwischen den Krankheitssymptomen ist es schwierig, die Faktoren exakt herauszufinden, die eine plötzliche Krankheitsverschlechterung bedingen.

Dazu kommt, dass von den Patienten oder deren Eltern eine symptomfreie Zeit mit dem Verschwinden der Erkrankung oder einer grundsätzlichen Heilung gleichgesetzt wird. Zusätzlich unterliegt die Compliance erheblichen intraindividuellen und interindividuellen Schwankungen: Der Patient hält sich eher an Therapie-Empfehlungen, wenn er akute Symptome hat als in einer relativ beschwerdearmen Zeit.

## Ursachen der Non-Compliance

Bei der Inhalationstherapie beispielsweise ist die Compliance wesentlich abhängig von der Zahl der täglich notwendigen Anwendungen. Die Angaben über die exakte Durchführung von Therapien schwanken. Man fand eine Verringerung der Non-Compliance um den Faktor 3 bei einer Änderung von einer 4x täglichen Inhalation auf eine 2x tägliche Inhalation

(von 81% Non-Compliance auf 27% Non-Compliance).

## Unterschiedliche Bedingungen

Die Compliance-Probleme in der Gruppe asthmakrankter Kinder und Jugendlicher sind naturgemäß von den unterschiedlichen Umgebungsfaktoren abhängig. So ist die Compliance bei der Therapie kleiner Säuglinge und junger Kinder im Wesentlichen ein Problem der Eltern, bei der Gruppe der jugendlichen Patienten sieht das völlig anders aus: Das krankheitsbezogene Bewältigungsverhalten von Jugendlichen lässt sich nicht oder nur sehr schwer gegen deren eigene Bedürfnisse und Wünsche beeinflussen.

Die möglichen Compliance-fördernden Faktoren sind entsprechend different. In einer Familie mit mehreren kleinen Kindern wird es z.B. wesentlich darauf ankommen, das familiäre Zeitbudget nicht durch unnötig lange Inhalationszeiten und inadäquat komplizierte Therapien weiter zu belasten. Bei Jugendlichen müssen die Schritte zur Unterstützung sachgemäßen Krankheitsverhaltens eher an den altersspezifischen Entwicklungsaufgaben ansetzen und das Bedürfnis nach erfolgreicher Bewältigung dieser Aufgaben aufnehmen. Eine Strategie des „erhobenen Zeigefingers“ wird hier wie da eher negative Effekte haben. In der Gesprächsführung besonders mit jugendlichen Patienten lässt sich durch geeignete Formulierungen wie: „Jeder

vergisst mal etwas – wie ist das bei dir? Kommt das bei deiner Asthmatherapie selten vor?“ eher ein Zugang schaffen als durch die Technik des „harten Interviews“.

## Compliance als gemeinsame Aufgabe

Es ist nicht mehr zeitgemäß, unter Compliance die stereotype Befolgung ärztlicher Anweisungen durch den Patienten und/oder dessen Eltern zu verstehen. Sinnvoller ist es, die Forderungen nach einer gemeinsamen von Arzt und Patient/Eltern getragenen Strategie in die Realität umzusetzen. Nicht zuletzt das größere

Leider kann ich mit Ihnen das Eingangsgespräch nicht führen, da Franziska diesmal allein kommen sollte (muß).  
Vielleicht hat Ihnen Frau [REDACTED] den Grund dafür schon genannt. Wenn nicht ...  
Franziska ist wieder mal der Meinung, daß sie nicht mehr inhalieren braucht und keine Tabletten schlucken muß.  
Ich selber habe keine Lust mehr auf Auseinandersetzungen, Schreierei und Nüßes mehr. Da Franziska auf dem Durchziehtrip ist (ins rechte Ohr rein, im linken wieder raus) muß sie sich diesmal das Donnerwetter von Ihnen allein anhören (ich fühle mich nämlich immer als schlechte Mutter, die es nicht schafft ihrer Tochter so'n paar Medikamente zu geben).

Aus dem Brief einer entnervten Patienten-Mutter.

Informationsbedürfnis der Patienten über Therapie-Möglichkeiten und Therapie-Risiken (z.B. die irra-

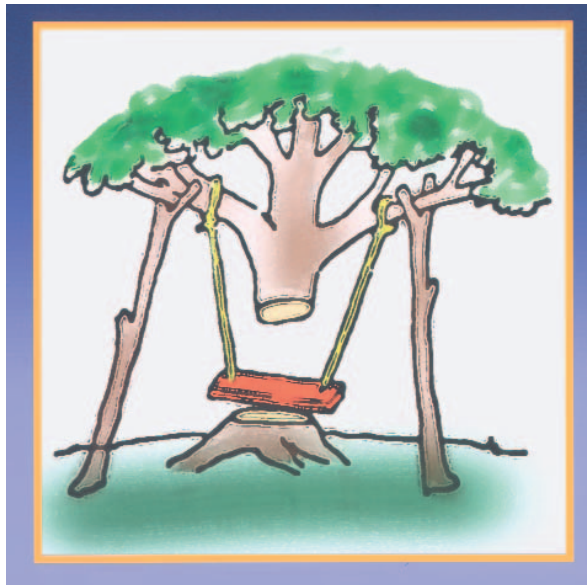
tionalen Ängste bezüglich einer inhalativen Kortikosteroid-Therapie) zwingen zur offensiven Information. Gleichzeitig sind auch die Möglichkeiten, sich medizinische Informationen durch moderne Medien (z.B. über das Internet) zu beschaffen, einfacher geworden und werden vielfältig genutzt. Diesen veränderten Umgebungsbedingungen sollte eher proaktiv als reaktiv von Seiten des Arztes begegnet werden.

### Individuelle Compliance ist schwer vorherzusagen

Interessant ist, dass es auch erfahrenen Ärzten im Einzelfall schwerfällt vorauszusagen, welcher seiner Patienten compliant ist und welcher nicht. Es ist davon auszugehen, dass etwa die Hälfte der Patienten die gegebenen Therapie-Empfehlungen nicht befolgt. In einzelnen Untersuchungen finden sich allerdings erhebliche Schwankungen des Anteils an Patienten, die compliant sind. Der Grad der Non-Compliance scheint dabei kaum vom Schweregrad einer chronischen Erkrankung abhängig zu sein. Allerdings ist bei einer akuten Luftnotsituation davon auszugehen, dass ein Patient eher seine Medikation nimmt, als in einem beschwerdefreien Intervall. In der Dauertherapie wird häufig auf die lang wirksamen antientzündlichen Medikamente verzichtet (im Sinne einer Untertherapie), das Phänomen einer Übertherapie betrifft eher die zusätzliche Anwendung kurz wirksamer Beta-sympathomimetika bei entsprechenden Symptomen. Das Weglassen einer dauerhaft notwendigen antientzündlichen Therapie kann aber zu schweren Asthma-Anfällen führen. Die Patienten-Angabe, dass häufig der Einsatz einer Bedarfsmedikation notwendig sei, sollte zur kritischen Überprüfung der Schweregrad-Einordnung des Asthma bronchiale und der daraus abgeleiteten therapeutischen Strategie



Wie das Kind die Therapie eigentlich haben möchte.



Komplizierte Therapien können schwierig in der Umsetzung sein.

oder zur kritischen Überprüfung der Compliance hinsichtlich der antientzündlichen Dauermedikation führen. Die Formen der Non-Compliance sind vielfältig („Nichtwollen“, „Verdrängen/Innere Bequemlichkeit“, „Vergessen“).

Compliance lässt sich mit verschiedenen Methoden „messen“. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten üblicherweise eine regelmäßige Medikation vor-

geben als tatsächlich eingehalten wird. Einfache Plausibilitätskontrollen (Kann das verordnete Medikament in der entsprechenden Dosierung über den verstrichenen Zeitraum bis zum nächsten Arztkontakt ausgereicht haben?) helfen zumindest bei der Diagnose der Non-Compliance weiter, ändern aber noch nichts am eigentlichen Problem.

Elektronische Messverfahren (z.B. die Registrierung der ausgelösten Hübe eines Dosier-Aerosols) sind möglich, aber ebenso wie die schon lange bekannte Serum-Spiegel-Messung (z.B. von Theophyllin) nicht wirklich für die tägliche Routine geeignet.

### Komplizierte Therapien sind Compliance-feindlich

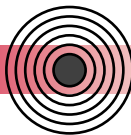
Die Therapie muss für den Patienten zu bewältigen sein, sie soll ihn nicht überwältigen. Je simpler, desto besser die Compliance. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass Therapie-Schemata, die eine häufige Medikamenten-Einnahme während des Tages vorsehen, mit reduzierter Patienten-Mitarbeit verbunden sind. Dies gilt, wie bereits dargestellt, noch mehr für die inhalative als für die orale Applikation.

Patienten bevorzugen eine Tabletten-Einnahme. Im Hinblick auf die Compliance-Förderung ist allerdings auch hier eine 1- oder 2x tägliche Medikamenten-Gabe einer häufigeren Dosierung vorzuziehen. Viele Therapien sind demnach nur theoretisch gut.

### Erst verhandeln, dann behandeln...

...denn die pharmakologische Potenz eines Medikaments ist nicht identisch mit guter Wirksamkeit im Alltag.

Die Vorstellungen des Patienten müs-



sen in die Therapie-Planung einbezogen werden. Sinnvoll ist das „Tailoring“, das Herausfinden einer auf den Patienten individuell zugeschnittenen Therapie. Es bringt sicher mehr, eine pharmakologisch weniger wirksame Therapieform einzusetzen – wenn diese dann auch wirklich durchgeführt wird – als eine theoretisch überlegene, die aber vom Patienten nicht akzeptiert und folglich in der Praxis nicht umgesetzt wird. Wird ein Medikament auch tatsächlich eingenommen, kann der Nutzwert einer pharmakologischen Substanz, die an sich weniger potent ist, höher sein als der Nutzwert eines wirksameren Medikamentes, das nur selten genommen wird.

Auch praktische Erinnerungshilfen können Compliance-fördernd wirken. Dazu gehören z.B. schriftliche Therapie-Pläne, das Einbauen der täglichen Medikamenten-Gaben in andere regelmäßig zu verrichtende „Rituale“ wie das Zähneputzen (Medikament in den Zahnputzbecher!). Bei Patienten mit einem belastungsabhängigen Asthma kann das Medikament im Turnschuh eine wirksame Erinnerungshilfe sein. Hilfreich im Sinne einer gegenseitigen Versicherung ist das Abschließen von Behandlungsverträgen (Contracting), in dem z.B. zwischen Arzt und Patient vereinbart wird, dass eine bestimmte Medikation in einer bestimmten Dosis über einen definierten Zeitraum genommen wird. Anschließend wird – wiederum gemeinsam – über das weitere Prozedere verhandelt.

Diese Art der Behandlungsstrategie greift die Idee eines partnerschaftlichen Arzt/Patient/Eltern-Verhältnisses auf und ist eine wesentliche Voraussetzung für einen langfristigen Behandlungserfolg.

### **Erkenntnisse der Compliance-Forschung werden zu wenig berücksichtigt**

Auch in den aktuellen Therapie-Empfehlungen werden zum Teil noch sehr komplizierte und zeitaufwendige Empfehlungen gegeben, die an den Barrieren der täglichen Realität scheitern. Einfache

Formen sind zur praktischen Verbesserung der Asthma-Therapie notwendig und – wie die Praxis zeigt – erfolgreich. Der Stellenwert neuer Therapie-Prinzipien wie z.B. der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten oder der fixen Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Betasympathomimetika wird zukünftig insbesondere unter Berücksichtigung der Compliance-Aspekte an Bedeutung gewinnen.

Neben der Frage, wie ich einen Patienten zur Durchführung einer Therapie motiviere, sollte immer schon mitbedacht werden: Wie verhindere ich bei einer Langzeit-Therapie die Demotivation meines Patienten? Hilfreich sind Strategien, die die Wahrnehmung der Asthma-Symptome durch den Patienten fördern. Dazu gehören z.B. der „Lungen-Detektiv“, eine Technik, die vor allem in der Asthma-Schulung eingesetzt wird und eine persönliche Beurteilung der Thorax-Dehnbarkeit ermöglicht oder die Peak-flow-Kontrolle. PF-Protokolle registrieren Verschlechterungen der Lungenfunktion in der Regel recht gut und liefern dem Patienten Entscheidungshilfen für die Anpassung der Therapie (z.B. Erhöhung der inhalativen Steroid-Dosis).

### **Non-Compliance ist auch ein iatrogenes Problem**

Die Probleme mit Patienten, die komplizierte Therapie-Empfehlungen nicht einhalten, werden uns Ärzte zwingen, auf deren Bedürfnisse einzugehen. Auch hier sollten wir eher den aktiven Weg einer prophylaktischen Compliance-Förderung durch wirksame und einfache Therapie-Schemata gehen als reaktiv die Unzufriedenheit des Patienten oder einen fehlenden Therapie-Erfolg sekundär oder tertiär in die Behandlungsstrategie einzubauen. Die Teilnahme unserer kindlichen und jugendlichen Asthmapatienten an Schulungskursen und die gleichzeitige Schulung der Eltern sind wesentliche Voraussetzungen zur Compliance-Förderung, die auch zukünftig umfassend genutzt werden sollten.

Die Flucht der Patienten bzw. der Pa-

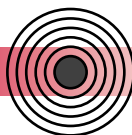
tienteneltern in alternative Behandlungsmethoden ist häufig Symptom einer gestörten Arzt/Patient-Kommunikation. Eine schroffe oder emotionale Ablehnung solcher Behandlungsansätze ist meist nicht erfolgreich. Sachliche Information und das Aufrechterhalten der therapeutischen Beziehung zu der Familie führen hier weiter.

Es ist einfacher, Patienten langfristig zu behandeln, wenn wir vorher mit ihnen über die Behandlung verhandelt haben. Hierfür ist auch der Begriff einer „Experten-Konferenz“ geprägt worden, der die Ärzte als medizinische Experten gleichberechtigt den Patienten/Eltern als Experten für ihre jeweiligen Lebensumstände zuordnet.

### **Literatur**

- Petermann F (Hrsg.), (1998). Compliance und Selbstmanagement. Göttingen: Hogrefe
- Hoepner-Stainos F (1999). Chronische Erkrankungen im Jugendalter. Weinheim und München: Juventa.
- Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton, JY (1995). Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax*, 50, 1274-79
- Mc Cochrane G (1996). Compliance and outcomes in patients with asthma. *Drugs*, 52 Suppl. 6, 12-19
- Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleecker ER, Kusek JW, Li VC, Tashkin DP (1992). Metered dose-inhaler adherence in a clinical trial. *American Review of Respiratory Disease*, 146, 1559-64.
- Balfour-Lynn I (1999). Difficult asthma: beyond the guidelines. *Archives of Disease in Childhood*, 80, 201-6.
- Milgrom H, Bender B (1997). Nonadherence with the asthma regimen. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology*, 11, 1.
- Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand CS (1996). Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 98, 6, 1, 1051-57.





# Wann kann ein Einsatz fixer Arzneimittelkombinationen in der Behandlung des kindlichen Asthma bronchiale sinnvoll sein?

C.P. Bauer<sup>○</sup>, F. Friedrichs<sup>□</sup>, W. Leupold<sup>⊖</sup>, B. Niggemann<sup>⊗</sup>, K. Paul<sup>⊗</sup>, D. Reinhardt<sup>⊠</sup>, R. Szczepanski<sup>☆</sup>, U. Wahn<sup>⊗</sup>

<sup>○</sup>Fachklinik Gaißach, <sup>□</sup>Aachen, <sup>⊖</sup> Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, <sup>⊗</sup>Charité HU Berlin, <sup>⊠</sup>LMU München, <sup>☆</sup>Kinderhospital Osnabrück

## Problematik

Da bei der Behandlung chronischer Erkrankungen – wie des Asthma bronchiale – in der Regel eine Heilung nicht kurzfristig erreicht werden kann, ist das therapeutische Ziel zunächst die optimale Kontrolle der Symptomatik bei weitestmöglich erhaltener Lebensqualität des Patienten, verbunden mit einem minimierten Risiko eventueller Nebenwirkungen.

Zur Kontrolle chronischer Krankheitsbeschwerden durch eine Langzeit-Pharmakotherapie ist es generell von Bedeutung, jedes einzelne Medikament so optimal zu tritrieren, dass die gewünschte Wirkung eintritt, ohne dass unerwünschte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen. Kinder und Jugendliche mit mittelschwerem oder schwerem Asthma bedürfen in der Regel einer Behandlung mit mehreren Medikamenten, die dazu vielfach noch inhalativ mehrmals täglich appliziert werden müssen. Immer wieder ist daher der Versuch unternommen worden, Patienten die Notwendigkeit einer medikamentösen Langzeitbehandlung durch die Verfügbarkeit fixer Arzneimittelkombinationen (Aarane<sup>®</sup>/Allergospasmin<sup>®</sup>, Berodual<sup>®</sup>, Ditec<sup>®</sup>, Viani<sup>®</sup> etc.) zu erleichtern.

Die Rechtfertigung einer fixen Arzneimittelkombination orientiert sich ganz wesentlich an den Bedürfnissen des Pati-

enten, der u.U. über Jahre gezwungen ist, seine chronische Erkrankung mit mehr als einem pharmakologischen Wirkstoff zu behandeln. In der Tat zeigen Langzeituntersuchungen, dass die Akzeptanz einer verordneten Behandlung um so besser ist, je niedriger die Zahl der täglich einzunehmenden Medikamente ist. Das Konzept, die „Therapie machbar zu machen“, indem mehrere pharmakologische Wirkstoffe in einem Präparat kombiniert werden, gründet sich auf diese Daten.

Die Chance einer konsequent durchgeführten medikamentösen Behandlung ist dann am größten, wenn folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden:

- ☒ so wenig verschiedene Medikamente wie möglich
- ☒ so selten wie möglich anzuwenden
- ☒ soweit sinnvoll, Kombinationspräparate verordnen

- ☒ Möglichkeit, die Einnahme zu überprüfen (z.B. Kalenderpackung, Dosiszähler)

Gerade im Kindesalter werden an die Compliance bei der konsequenten Durchführung einer medikamentösen Langzeittherapie große Anforderungen gestellt. Jede Verbesserung und Vereinfachung einer antiasthmatischen Dauertherapie stellt daher auch eine Möglichkeit dar, das Asthma-Management effizienter zu gestalten.

Um die Sinnhaftigkeit einer fixen Arzneimittelkombination zu beurteilen, hat Crout bereits 1974 Kriterien zu ihrer Verwendung formuliert (1). Sie sollten dazu dienen, mögliche Behandlungsrisiken zu minimieren und sind bis heute weitgehend akzeptiert (Tabelle 1). Gemessen an den Crout'schen Kriterien konnten bisher nur wenige fixe Arzneimittelkombinationen

### Crout'sche Kriterien

- Jeder einzelne Inhaltsstoff muss zum therapeutischen Effekt beitragen.
- Die Dosierung (Menge, Häufigkeit, Dauer) jedes einzelnen Inhaltstoffes muss so bemessen sein, dass die Kombination unbedenklich und bei einer Mindestzahl von Patienten, die einer Kombinationstherapie bedürfen, wirksam ist.
- Die Kombination muss entweder mit einer erhöhten Wirksamkeit, einer erhöhten Sicherheit oder einem verringerten Missbrauchsrisiko dienen.
- Die fixe Kombination der Inhaltsstoffe muss einen besseren therapeutischen Effekt hervorbringen als jeder Inhaltsstoff für sich allein.

Tab. 1

nen für die medikamentöse Langzeitbehandlung des kindlichen Asthma bronchiale empfohlen werden. So konnte die fixe Kombination aus Dinatriumchromoglycat (DNCG) und Reproterol über lange Zeit nicht nur auf eine hohe Akzeptanz bei den Betroffenen verweisen, die Kombination fand darüber hinaus auch in pädiatrisch-pneumologischen Therapieempfehlungen und Konsensusvereinbarungen Erwähnung, wobei der Compliance-Gedanke immer wieder in den Vordergrund gestellt wird. Für Patienten, bei denen die antiinflammatorische Wirkung des DNCG nicht ausreicht, ist die Anwendung niedrig dosierter inhalativer Kortikosteroide indiziert.

Nachdem seit einigen Monaten die fixe Kombination eines inhalativen Kortikosteroids (Fluticason) mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (Salmeterol) zur Verfügung steht, ist es notwendig, sich auch für den pädiatrischen Indikationsbereich mit dem Einsatz einer derartigen Kombination zu befassen, zumal sie nur zweimal täglich appliziert werden muss.

### **Rationale**

Für die im Rahmen des Asthma bronchiale episodenhaft auftretende Bronchokonstriktion sind entzündliche Veränderungen der Atemwegsmukosa entscheidend verantwortlich. Eine antiinflammatorische Pharmakotherapie wird gemeinhin als „Controller-Behandlung“ verstanden, die – bedarfsorientiert – durch bronchodilatierende („Reliever-Therapie“) ergänzt wird. Unter den Bronchodilatoren sind Beta-2-Agonisten die effektivsten Substanzen, die nicht nur eine Protektion gegen verschiedene bronchokonstriktorische Stimuli bedeuten, sondern in ihrer lang wirksamen Form auch besondere Effektivität in Bezug auf das nächtliche Asthma („morning dip“) sowie eine Verhinderung der Spätreaktion versprechen.

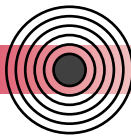
Die Wirkung einer Kombination von topischen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten wurde bisher überwiegend bei Erwachsenen studiert. Dabei ergab die Studie von Greening und

Mitarbeiter (2), dass die zusätzliche Gabe des lang wirksamen Beta-2-Agonisten (Salmeterol) zu einer Steroidtherapie mit 400µg Beclomethason-Dipropionat wirkungsvoller ist als eine 2,5-fache Erhöhung der Steroiddosis. Woolcock und Mitarbeiter untersuchten in einer 24-wöchigen Studie die Wirkung von Salmeterol in Kombination mit Beclomethason-Dipropionat und belegten gleichfalls die additive klinische Wirkung der Kombination beider Substanzen (3). Ähnliche Erfahrungen wurden von Pauwels und Mitarbeitern mit der Kombination von Formoterol und Budesonid beschrieben (FACET-Studie) (4). Alle drei Studien dokumentieren, dass die zusätzliche kontinuierliche Gabe eines lang wirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten bei Patienten, die unter einem inhalativen Steroid nicht beschwerdefrei sind, bezüglich der Asthma-Symptomatik und der Lungenfunktion wirksamer ist als die Erhöhung der Steroiddosis.

Auch für die Kombination von Fluticason-Propionat und Salmeterol ließen sich die Erfahrungen bzgl. der Wirkungsverbesserung einer inhalativen Steroidtherapie durch lang wirksame Beta-2-Agonisten bestätigen (5, 6, 7, 8, 9).

### **Probleme einer Monotherapie des Asthma bronchiale mit Beta-2-Mimetika**

Die Verwendung von Beta-2-Agonisten in der medikamentösen Dauertherapie des Asthma bronchiale ist Anfang der 90er Jahre Gegenstand der Diskussion gewesen, nachdem in der Vergangenheit ein Zusammenhang mit der Verwendung von Fenoterol und der erhöhten Asthma-Mortalität in Neuseeland vermutet wurde. Unabhängig davon war beobachtet worden, dass die regelmäßige Dauerbehandlung mit kurz wirksamen Beta-2-Agonisten im Sinne einer Monotherapie zu einer Verstärkung der bronchialen Hyperreagibilität führen kann. Dies führte zu der Empfehlung, grundsätzlich keine Monotherapie mit Beta-2-Sympathomimetika über längere Zeit durchzuführen. Längerfristige Studien über den gleichzeitigen Einsatz von topischen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Sympathomimetika



sprechen bisher nicht für erkennbare derartige Nebenwirkungen (10, 11).

### Vorteile fixer Kombinationen für die Asthmathherapie

Verschiedene Vergleichsstudien zu den derzeit verfügbaren drei Dosierungen der fixen Kombination aus Salmeterol und Fluticason zeigen, dass jeweils die fixe Kombination wirksamer ist als jede der einzelnen Komponenten bzw. Placebo (6, 7, 8). Von besonderer Bedeutung erscheint dabei, dass die Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung mit einer fixen Arzneimittelkombination, gemessen mit dem Asthma-Quality-of-life-Questionnaire, signifikant besser war als unter der Behandlung mit jeder Einzelkomponente.

Für den Bereich der Pädiatrie ergeben sich aus der Verwendung einer fixen Arzneimittelkombination mit inhalativem Kortikosteroid und lang wirksamem Beta-Mimetikum folgende entscheidende Vorteile:

- ☑ Eine Kontrolle asthmatischer Beschwerden mit geringstmöglicher Steroiddosis.
- ☑ Eine Kombination der erwünschten Therapieeffekte durch gleichzeitige Verwendung beider Substanzen.
- ☑ Eine Vermeidung der Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika.
- ☑ Ein rascher Wirkungseintritt durch Zugabe der Beta-2-Agonisten zusätzlich zum Kortikosteroid.
- ☑ Eine Vereinfachung in der Durchführung der Therapie durch die Verwendung nur eines Applikationssystems.

### Einsatz fixer Kombinationen in der Praxis

Eine Indikation für eine fixe Kombination mit lang wirkendem Beta-2-Sympathomimetikum und inhalierbarem Kortikosteroid bei Kindern und Jugendlichen kann grundsätzlich im mittelschweren bis schweren Asthma bronchiale gesehen werden. Für die Ersteinstellung von Patienten gibt es die Möglichkeit

a) Patienten zunächst individuell mit Einzelkomponenten zu behandeln und,

nachdem man die niedrigstmögliche Dosis der notwendigen antiinflammatorischen Therapie ermittelt hat, die Möglichkeit des Einsatzes der fixen Kombination zu prüfen (Step-up-Regime).

b) Im Sinne eines Step-down-Regimes primär eine fixe Kombination einzusetzen, um nach Überprüfung des klinischen Verlaufs und der in der Asthma-dauertherapie immer durchzuführenden Schulung (Asthma-Schulung) ggf. das lang wirksame Beta-2-Mimetikum herauszunehmen und danach die Steroiddosis so weit wie möglich zu verringern.

### Empfehlungen für Krankheitsmanagement und Schulung

Es ist zu wünschen, dass die derzeit verfügbaren Stufenschemata für die Indikationsbereiche „mittelschweres und schweres Asthma“ von den zuständigen Fachgesellschaften ergänzt werden (12, 13), wobei auf die Möglichkeit der fixen – sinnvollen – Arzneimittelkombinationen im Kindesalter verwiesen werden sollte.

Bei der Einstellung der Patienten ist zu berücksichtigen, dass eine Langzeitalternationsbehandlung, die nur noch mit einem statt zwei Inhalatoren durchgeführt wird, eine verbesserte Akzeptanz bedeutet, wobei zusätzliche Vorteile dar-

in zu sehen sind, dass eine Verwechslung verschiedener Asthma-Medikamente ausgeschlossen und dass sie billiger ist.

Auch wenn Langzeituntersuchungen für Kinder und Jugendliche bisher nicht publiziert wurden (entsprechende Studien sind zu fordern!) und noch nicht alle Möglichkeiten einer etwaigen pharmakologischen Interaktion mit potentieller Therapierrelevanz untersucht wurden, kann bereits jetzt die fixe Kombination aus Salmeterol und Fluticason als Bereicherung und Ergänzung der Asthmathherapie im Kindes- und Jugendalter angesehen werden. Wichtig wird es sein, Patienten unter Behandlung mit der fixen Arzneimittelkombination regelmäßig klinisch und lungenfunktionsanalytisch zu untersuchen, um jegliche Form der „Übertherapie“ im Sinne einer zu langen gleichzeitigen Gabe lang wirksamer Beta-2-Mimetika zu vermeiden und den Steroidanteil nach klinischer Besserung auf eine für das Kindesalter adäquate Dosis zu reduzieren.

*Korrespond.-Adresse:*

*Prof. Dr. U. Wahn,  
Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie  
und Immunologie, Charité, HU Berlin,  
Augustenburger Platz 1,  
13353 Berlin*

### Literatur

1. Crout JR. Fixed Combination prescription drugs: FDA policy. *J Clin Pharmacol*, 14: 249-54; 1974
2. Greening AP, Ind PW, Northfield M et al. Added salmeterol versus higher-dose cortico-steroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet*, 344: 219-24, 1994
3. Woolcock A, Lundbäck B, Ringdal N et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med*, 153: 1481-8; 1996
4. Pauwels RA, Löfdah C-G, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*, 337: 1405-11; 1997
5. Chung KF. The complementary role of glucocorticoids and long-acting Beta-adrenergic agonists. *Allergy*, 53: 210-2; 1998
6. Gross G, Woodring A, Prillaman B et al. Efficacy and safety of the salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) dry powder Combination inhaler in patients with asthma. *Eur Respir J*, 12 (S 28): P1104; 1998
7. Pieters WR, Steinmetz KO, Aubiert M et al. Effectiveness of a new salmeterol/fluticasone propionate (50/500 µg) Combination inhaler in patients with reversible airway obstruction. *Eur Respir J*, 12 (S 28): P0329; 1998a
8. Reese PR, Mahajan P, Woodring A. Salmeterol/fluticasone propionate Combination product improves quality of life in asthma patients. *Eur Respir J*, 12 (S 28): P0330; 1998
9. Van den Berg NJ, Ossip M, Hederes CA, Anttila H, Davies H. Combined Salmeterol Xinafoate and Fluticasone propionate (50/100µg Strength) Bd via one diskus (Accuhaler™) inhaler compared with Salmeterol xinafoate 50µg and Fluticasone propionate 100µg BD via two separate diskus inhalers. *Eur Respir J*, 12 (S 28); 1998
10. Verberne AAPH, Fuller R. An overview of nine clinical trials of salmeterol in an asthmatic population. *Res Med* 92: 777-782; 1998
11. Zarkovic J, Gotz MH, Holgate ST, Taak NK. Effect of long-term regular Salmeterol Treatment in children with moderate asthma. *Clin Drug Invest*, 15 (3): 169-175; 1998
12. Buhl R, Kardos P, Magnussen H, Matthys H, Sauer R, Schauer P, Vogelmeier C, Wettengel R (I), Worth H, Menz G (J). Feste Kombinationen inhalierbarer Kortikoide und langwirkender Beta-2-Sympathomimetika zur Langzeittherapie des Asthma bronchiale. *Pulmologie*, 53: 210-12; 1999
13. Schultze-Werninghaus G. Klinische Wirkung der fixen Kombination des langwirksamen Beta-2-Agonisten Salmeterol mit dem inhalativen Steroid Fluticason. *Allergo J*, Vol 8, 6; 1999

Zur Diskussion gestellt:

## Aktuelles aus den Qualitätszirkeln Pädiatrische Allergologie und Pneumologie

*An einigen Orten (Osnabrück, Köln, Saarland usw.) in Deutschland haben sich inzwischen Qualitätszirkel gebildet, die sich schwerpunktmäßig mit Themen aus dem Bereich der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie befassen. Dabei entstehen in der Diskussion immer wieder Papiere, die sich durch eine hohe Praxisrelevanz auszeichnen. Sie sind es wert, einer größeren Öffentlichkeit bekannt gemacht zu werden und stellen sicherlich auch einen Anreiz zur Diskussion dar. Die Schriftleitung der Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ hat daher beschlossen, den Qualitätszirkeln ein Forum zu geben, durch das die Mehrzahl der Kinderärzte erreicht werden kann. Wir bitten die Mitglieder der QZ, uns die erarbeiteten Ergebnisse zur Veröffentlichung zuzusenden. Alle Leser sind aufgefordert, ihre Meinung zu den Themen zu äußern und damit „Leitlinien“ entstehen zu lassen, die aus der Erfahrung der täglichen Arbeit schöpfen.*

F. Friedrichs

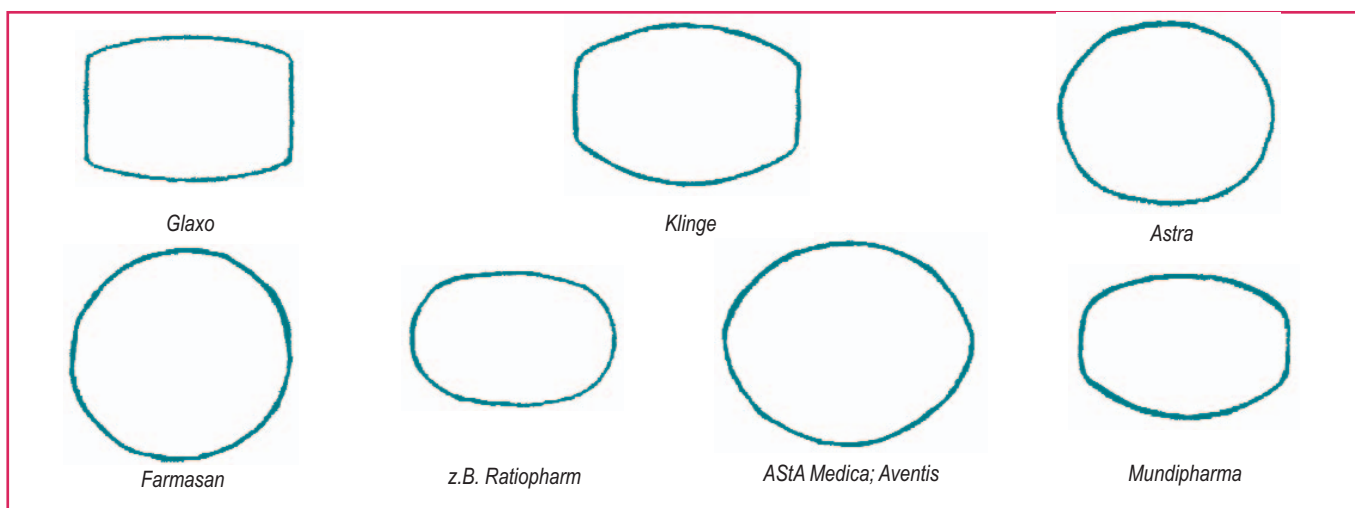


Abbildung 1: Öffnungen der gängigen Mundstücke.

## Probleme bei Sprays und Spacern – Versuch einer Zuordnung

Ollefs, M., Szczepanski, R., Osnabrück, für den Qualitätszirkel Allergologie/Pädiatrische Pneumologie und Patientenschulung

In der heutigen Zeit der Konkurrenz unter den Firmen, insbesondere im Bereich der so genannten „Nachahmer-Präparate“ ist es zunehmend schwierig, geeignete Spacer für die jeweiligen Sprays zu finden.

Es wurde deshalb vom Qualitätszirkel Allergologie/Pädiatrische Pneumologie und Patientenschulung Osnabrück eine

Übersicht der verschiedenen Sprays in Hinblick auf die Kompatibilität zu den verschiedenen Spacern erstellt. Dabei war bezüglich der Volumatic®/des Nebulators® entscheidend, wie passgenau das Mundstück in der jeweiligen Öffnung sitzt. Beim Babyhaler® sollte das Dosieraerosol so gut sitzen, dass der Sprühstoß möglichst genau in der Längsachse der Kam-

mer erfolgt. Manche der Produkte sitzen im Ansatzstück des Babyhalers® etwas locker (z. B. die Produkte von Ratiopharm mit Adapter), andere sitzen sehr stramm (z. B. Aarane® von Aventis). Eine Übersicht über die Öffnungen der gängigen Mundstücke gibt die Abbildung auf dieser Seite.

Die Wahl eines Spacers sollte sich nach

## Kortikoid

### Fluticason

Flutide/Atemur 25µg (Glaxo/Cascan) [120]	ohne Adapter	Volumatic® (V)
Flutide/Atemur 125µg [120]		Babyhaler® (B)
Flutide/Atemur 250µg [120]		

### Budesonid

Respicort (Mundipharma) [200]	ohne Adapter	V
Budecort (Klinge) 50µg [200]/200µg [200]		V
Budesonid Heumann 50µg [200]/200µg [200]		V+B
Budesonid beta (Betapharm) 200µg [200]		V
Pulmicort 200µg		Nebulator® (Ne)
Budesonid (Ratiopharm) 200µg [200/400]	mit blauem Adapter	V+B
Budesonid (Stada) 200µg [200/2x200]		V+B
Benosid (Farmasan) 200µg [200]		V+B
Budesonid (Azupharm) 200µg [200/400]		V+B
Budesonid (Ct) 200µg [125/250]		V+B
Budes (Hexal) 50µg [200]/200µg [200]		V; B+Ne nur mit beigefügtem Adapter

## DNCG

(10ml = 200 Sprühstöße; 1 Hub = 1mg)

DNCG (Mundipharma)	ohne Adapter	V
Pulbil (Klinge)		V
Cromoglicin Heumann (Heumann)		V+B
Cromo (Ratiopharm) [200/400]	mit blauem Adapter	V+B
DNCG (Stada) N1/N2 [200/400]		V+B
cromo (Ct)		V+B
Cromohexal (Hexal) N1/N2 [200/400]		V+B
Flui-DNCG (Zambon)		V+B
DNCG Trom (Tromsdorf)		V+B
Intal (Aventis)		V+B
Cromohexal (Hexal) [200/400]	mit beigefügtem Adapter	Ne

## DNCG mit $\beta$ -2-Mimetikum

Allergospasmin (AStA Medica) N1/N2 [200/2x200]	mit Adapter von AStA oder Aventis	V+Ne
Aarane (Aventis) N1/N2 [200/2x200]		V+Ne
Allergospasmin / Aarane N3 [3x200]		V+Ne
Ditec (Boehringer Ingelheim) [200/400]	ohne Adapter	V+B
Allergospasmin (AStA Medica) N1/N2 [200/2x200]		B
Aarane (Aventis) N1/N2 [200/2x200]		B

### β-2-Mimetikum

Salbutamol (1 Sprühstoß (0,05ml) = 0,1mg)

Sultanol (Glaxo/Cascan) N1/N2 [300/600]	ohne Adapter	V+B
Salmundin (Mundipharma) N1/N2 [300/600]		V
Bronchospray novo (Klinge) N1/N2 [200/400]		V
Salbutamol (Ratiopharm) N1/N2 [200/400]	mit blauem Adapter	V+B
Salbutamol (Stada) N1/N2 [300/600]		V+B
Salbutamol Trom (Tromsd.) N1/N3 [300/600]		V+B
Salbutamol Heumann (Heum.) N1/N3 ?/?		V+B
Salbuhexal (Hexal) N1/N3 ?/?		V; B mit beigefügtem Adapter
Apsomol (Farmasan) [200]	mit Adapter von AStA oder Aventis	

### Langwirksames β-2-Mimetikum

Salmeterol

Aeromax (Glaxo/AStA Medica) N1/N2 ?/?	ohne Adapter	V+B
Serevent (Glaxo/Cascan) N1/N2 ?/?		V+B

[ ] = Anzahl der Hübe.

dem altersentsprechenden Volumen sowie nach dem Vorhandensein eines geeigneten Ventils richten. Auf der Basis der aktuellen Literatur sind – auch nach unserer Erfahrung – folgende Spacer empfehlenswert:

- 0-2, 3 Jahre Babyhaler®
- > 3 Jahre Volumatic®, Nebulator®

Für Kinder im Alter um 3 Jahre, die nicht mit dem Mundstück der Volumatic® oder des Nebulators® zurecht kommen, kann man auch die Silikonmaske des Babyhalers® auf das Mundstück der Volumatic® oder des Nebulators® stecken.

Vom Volumen her ausreichend ist auch Fisonair®, ein Spacer, der jetzt von Aventis vertrieben wird. Da diese Inhalierhilfe jedoch ein Einwegatemventil hat, d.h. die Kinder müssen sie zum Ausatmen aus dem Mund nehmen, ist sie nicht so geeignet. Auf Grund der polygonalen Einstecköffnung sind die verschiedenen Mundstücke (wie in Abbildung 1 gezeigt) kompatibel.

Andere Spacer erscheinen unter Berücksichtigung aller Kriterien weniger

geeignet oder es liegen keine guten Studien vor.

Adapter werden zur Zeit von der Firma Ratiopharm (blauer Adapter) sowie von den Firmen AStA und Aventis (früher RPR) auf direkte Anfrage kostenlos zur Verfügung gestellt. Die Tabellen geben die einzelnen Sprays mit der Kompatibilität zum jeweiligen Adapter wieder.

Einige Firmen stellen eigene Adapter zur Verfügung (z. B. Hexal). Ob dieses bei den jeweiligen Produkten so bleiben wird, ist den Autoren nicht bekannt. Gleichermaßen ist nicht bekannt, wie lange es noch den blauen Adapter der Firma Ratiopharm geben wird; derzeit scheint der Adapter der Firmen AStA und Aventis dauerhaft zur Verfügung zu stehen.

Zur Verwirrung trägt bei, dass manche Firmen für ihre verschiedenen Produkte verschiedene Mundstücke verwenden. So hat zum Beispiel das Apsomol®-Dosieraerosol der Firma Farmasan eine große Öffnung, während das Benosid® ein Mundstück wie die Ratiopharm-Produkte hat (siehe Abbildung 1).

Bei der Rezeptur muss man µg/Hübe und die Gesamtzahl der Einzeldosen = Hübe beachten. Manche Firmen machen dazu keine Angaben, dies ist in den Tabellen mit Fragezeichen gekennzeichnet.

Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern sie soll dazu dienen, die Arbeit im Alltag zu erleichtern. Die Autoren würden sich über konstruktive Anregungen/Ergänzungen freuen, um diese Liste aktuell halten zu können.

Die Liste hängt in der aktuellen Version auch im Paedinform/Allinfo der Dokumentations- und Informationsstelle für Allergiefragen im Kindesalter (DISA) aus (Adressen s. Seite 26).

#### Kontaktadresse:

Gemeinschaftspraxis Wenner/Thiele/  
Ollefs, Ärzte für Kinder- und Jugend-  
medizin, Augustenburger Straße 107,  
49078 Osnabrück, Tel. 0541-41133,  
Fax: 0541-49452

# Leitlinie »Atemregulationsstö

## Definition; allgemeine Information

Atemregulationsstörungen treten in allen Altersgruppen auf. Der Schlaf ist als besonders vulnerable Phase zu betrachten. Atemregulationsstörungen können durch ZNS-Erkrankungen oder -unreife, Obstruktionen der Atemwege sowie Insuffizienz der Atemmuskulatur bei chronischen Lungen- und Lungengerüsterkrankungen, neuromuskulären Erkrankungen und Thoraxdeformitäten auftreten. Typische Beispiele sind die sog. Frühgeborenen-Apnoen, das Undine-Syndrom und das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom aufgrund adenotonsillärer Hypertrophie, im Säuglingsalter ALE (siehe Leitlinie). Weitere Krankheitsbilder siehe Liste im Anhang (Tabelle 1).

## Leitsymptome

Im Vordergrund stehen zentrale und/oder obstruktive Apnoen, Bradykardien, Hypoxämien und häufige Aufwachreaktionen („Arousals“). Diese bleiben z.T. klinisch inapparent, können aber als lebensbedrohliche Zyanosezustände mit Bewußtseins- und Tonusverlust, als Tagesmüdigkeit oder als starkes Schnarchen imponieren.

## Diagnose; Differentialdiagnose

Ziel der Diagnostik ist

- (1) die Erkennung klinisch nicht primär als solche in Erscheinung tretender Atemstörungen und
- (2) die Abklärung möglicher Ursachen von Atemstörungen

### Anamnese

- Vorheriges Auftreten klinisch apparenter Atemstörungen?
- Hinweise für Krampfanfälle in der Vorgeschichte?
- Ungewöhnliche Atemgeräusche v.a. im Schlaf (Schnarchen, Stridor, Atempausen)?
- Schlafstörungen (Unruhe; ungewöhnliche Körperhaltung im Schlaf, z.B. Schlaf in Knie-Ellenbogen-Lage oder mit rekliniertem Kopf; Tagesmüdigkeit; morgendliche Kopfschmerzen)?

**Untersuchungsbefunde**, auf die speziell zu achten ist: Stridor, Mikrognathie, Einziehungen, Mundatmung, Gedeihstörung, Hypotonie,

Zeichen der Rechtsherzbelastung (betonter 2. Herzton, Systolikum über 3L2, Hepatomegalie), Makroglossie, Tonsillenhypertrophie.

### Apparative Diagnostik

Polysomnographie, Oxycardiorespirographie: Diese Untersuchungen unterliegen bestimmten Qualitätsanforderungen, die von der untersuchenden Stelle zu erfüllen sind: Polysomnographien sollten in der Regel in einem Schlaflabor durchgeführt werden. Oxycardiorespirographien können auch außerhalb eines Schlaflabors durchgeführt werden. In jedem Fall ist darauf zu achten, dass äußere Störeinflüsse (z.B. Monitoralarne, Lichtintensität) so gering wie möglich gehalten werden. Für die gesamte Dauer muss in der Durchführung dieser Untersuchungen ausgebildetes Assistenzpersonal anwesend sein. Das Assistenzpersonal muss die Grundtechnik der Reanimation beherrschen; ein diensthabender Arzt muss im Hintergrund zur Verfügung stehen. Die kontinuierliche Überwachung des Patienten muss vom anwesenden Personal in regelmäßigen Abständen dokumentiert werden. Die ordnungsgemäße Durchführung der Aufzeichnungen und ihre Auswertung müssen in der Verantwortung eines approbierten Arztes liegen.

Technische Ausstattung: Bei der Oxycardiorespirographie sollten mindestens folgende Biosignale registriert werden: Thorakale und/oder abdominelle Atembewegungen, nasaler Luftstrom, Herzfrequenz (möglichst mit EKG), Sauerstoffsättigung (Pulsoximetrie; diese muss in Verbindung mit Methoden zur Artefakterkennung [z.B. Aufzeichnung des Pulswellensignals oder Vergleich Herz-/Pulsfrequenz] erfolgen). Im Rahmen einer Polysomnographie sollten zusätzlich registriert werden: EEG (mindestens 2 Kanäle), EOG (re. und li.), EKG (1 Ableitung), je nach Indikationsstellung sollten zusätzlich end-expiratorisch die  $\text{CO}_2$ -Konzentration und/oder transkutan der  $\text{pCO}_2$ , transkutaner  $\text{pO}_2$  sowie submentales und/oder diaphragmales EMG abgeleitet werden können. Eine Videodokumentation ist wünschenswert zur Verbesserung der Erkennung von Krampfanfällen und Artefakten. Bei V.a. gastro-ösophagealen Reflux Ösophagus-pH-Metrie (jedoch erst im Rahmen einer 2. Polysomnographie, da die Apnoehäufigkeit u.U. durch den ösophagealen Katheter beeinflusst wird). Die o.g. Signale sollen bei beiden Verfahren

simultan, kontinuierlich und möglichst über die Dauer des gesamten Nachtschlafs, mindestens aber über 4 Stunden registriert werden. Ableitungen am Tage („Mittagsschlaf“) sind nicht aussagekräftig.

Die Registrierung der Daten kann wahlweise auf Papier oder mit Hilfe von computergestützten Systemen auf Speichermedien erfolgen. Die Oxycardiorespirographie kann im Sinne einer Basisdiagnostik der Polysomnographie vorgeschaltet werden; bei unklaren Befunden in der Oxycardiorespirographie sollte sich aber möglichst immer eine Polysomnographie anschließen. Erweiterte Diagnostik im Rahmen der Polysomnographie: Hyperoxie- und Hyperkapnietest Hierbei wird der Patient für eine definierte Zeit Gasen mit erhöhtem  $\text{O}_2$ - (100%) bzw.  $\text{CO}_2$ -Gehalt (4-5%) ausgesetzt. Diese Tests sind vor allem bei der Diagnostik von zentralen Hypoventilationssyndromen (z.B. Undine-Syndrom) von Bedeutung. Die Bewertung der o.a. Diagnostik setzt große Erfahrung voraus: Ein abnormer Befund ist nicht unbedingt mit einem pathologischen Befund gleichzusetzen. So kommt gehäuft bzw. abnorm langen Apnoen nur dann klinische Bedeutung zu, wenn sie mit einem gehäuftem bzw. abnorm schweren Auftreten von Bradykardien, Hypoxämien und/oder Arousals einhergehen. Besondere Zurückhaltung muss bei der prospektiven Abschätzung eines plötzlichen Kindstod-Risikos aus einem Polysomnographiebefund geübt werden. Hier gibt es bislang keinen Parameter, der bei einem gesunden Säugling ohne anamnestische Risikofaktoren die Vorhersage eines erhöhten Kindstod-Risikos erlaubt. Aus diesem Grund sollten Oxycardio- oder Polysomnographien nicht als Screening-Untersuchung bei gesunden Kindern angewandt werden.

## Therapie

### Kausale Therapie

Nur möglich, wenn im Rahmen der o.g. Diagnostik eine Ursache für die Atemstörung gefunden wird. Therapie dann in Abhängigkeit von der jeweiligen Ursache (z.B. Antiepileptika



# rungen«

bei krampfanfallinduzierten Atemstörungen, Adenotomie bei obstruktiven Schlafapnoen infolge Hypertrophie der Adenoide usw.).

## Symptomatische Therapie

Sicherstellung der Vitalfunktionen bei schweren akuten Atemregulationsstörungen, Nasopharyngealtubus, ggf. Intubation und Beatmung.

## Medikamentöse Therapie

Atemstimulation mit Coffein oder Theophyllin (v.a. bei Frühgeborenenapnoen). Für Frühgeborenenapnoen ist auch die Wirksamkeit einer Therapie mit Doxapram belegt. Dieses Medikament ist aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen in Deutschland nicht mehr am Markt (internationale Apotheke). Bei rezidivierender oder andauernder Hypoxämie kontinuierliche Sauerstoffgabe, am besten über Nasenbrille. Bei anhaltender nasaler Schleimhautschwellung ggf. nasal topisch wirksame Steroide.

## Interventionelle Therapie; chirurgische Therapie

Einlegen eines nasopharyngealen Tubus, Anwendung von nasalem kontinuierlichem Atemwegsdruck (CPAP) oder Tracheostomie bei oberer Atemwegsobstruktion bzw. schweren, anders nicht zu beherrschenden rezidivierenden Zyanosezuständen; Heimbeatmung bei ausgeprägter Symptomatik oder schwerer Hypoventilation (nichtinvasiv über eine nasale bzw. oronasale Maske oder über externe Underdrucksysteme [„eiserne Lunge“]; invasiv über Tracheostoma). Möglicherweise Implantation eines Zwerchfellschrittmachers, wenn Beatmung über Maske oder Tracheostoma nicht toleriert wird. Nur bei ausgewählten Krankheitsbildern indiziert z.B. Adenotomie, Tonsillektomie oder Adenotonsillektomie bei erworbenem obstruktivem Schlaf-Apnoesyndrom, Unterkieferverlagerung bei schwerem angeborenem obstruktivem Schlaf-Apnoesyndrom (z.B. bei Pierre-Robin-Sequenz), Re-OP mit velopharyngealer Plastik bei Kindern mit obstruktivem Schlaf-Apnoesyndrom nach OP einer Gaumenspalte, Dekompressionsoperation im Hirnstammbereich bei Atemstörungen infolge Arnold-Chiari-Syndrom, Shuntanlage bei Apnoen infolge Hydrocephalus internus, Skoliose-OP bei neuromuskulären Erkrankungen mit Thoraxdeformität und Skoliose.

## Rehabilitation; Prophylaxe

Physiotherapie, Logopädie, Unterstützung der

Integration in Schule o.ä. (z.B. bei Patienten mit intermittierender Heimbeatmung); Heimmonitorüberwachung (nur bei Atemstörungen, für die ein erhöhtes Risiko eines plötzlichen Versterbens besteht, sowie bei Heimbeatmung). Die Monitorverordnung muss mit Reanimationstraining kombiniert werden.

C.F. Poets, Hannover

## Literatur

Beckerman B, Brouillette B, Hunt CE (Hrsg.). Respiratory control disorders in infants and children. Williams & Wilkins, New York 1992

American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:866-878

Poets CF. Polygraphic sleep studies in infants and children. In: Carlsen KH, Sennhauser F, Warner JO, Zach MS (eds.) New Diagnostic Techniques in Pediatric Respiratory Medicine. Eur Resp Mon 1997; 5: 179-213

Poets CF, Paditz E: Das obstruktive Schlafapnoesyndrom. Monatsschrift Kinderheilkd 1998.

### Tabelle 1:

## Liste von Erkrankungen bzw. Symptomen, die eine Atemregulationsstörung verursachen oder auf eine solche Störung hinweisen können

### Atemwegserkrankungen wie

- ◆ Angeborene Fehlbildungen im Bereich der oberen Atemwege (Pierre-Robin-Sequenz, tracho-ösophageale Fistel, Tracheomalazie, Apert-Syndrom, M. Crouzon),.....
- ◆ Hypertrophie der Tonsillen bzw. Adenoide

### Kardiale Erkrankungen wie

- ◆ Rezidivierende Brady- oder Tachykardien, die nicht durch intracardiale Überleitungsstörungen bedingt sind
- ◆ strukturelle Herzfehler

### Neurologische Erkrankungen wie

- ◆ Anfallsleiden: Partial-Epilepsien, Affektkrämpfe (breath-holding spells)
- ◆ Angeborene neurol. Erkrankungen (Undine-Syndrom, Joubert-Syndrom, Rett-Syndrom, Moebius-Syndrom, Hyperexplexie, Myelomeningocele [± Arnold-Chiari Malformation])
- ◆ Hirntumoren
- ◆ Hydrocephalus internus
- ◆ Schlafstörungen jeglicher Art; Parasomnien
- ◆ neuromuskuläre Erkrankungen

### Sonstige angeborene Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer oberen Atemwegsobstruktion wie

- ◆ M. Down, Achondroplasie, Prader-Willi-Syndrom, Hurler-Syndrom, Hunter-Syndrom. Frühgeburtlichkeit (v.a. bei <32 Wochen Gestationsalter) nach ALTE (siehe Leitlinie ALTE)

### Andere Erkrankungen bzw. Symptomkomplexe, die – nach Ausschluss anderer Ursachen – ihren Ursprung in einer Atemregulationsstörung haben können wie

- ◆ nächtliches Schwitzen
- ◆ Gedeihstörungen
- ◆ ausgeprägte Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen, Hyperaktivität
- ◆ häufig rezidivierende obere Atemwegsinfektionen

# Gentechnische (rekombinante) Allergene – Nutzen für Diagnostik und Therapie

Albrecht Bufe, Ruhr-Universität Bochum

Ende der 80er Jahre wurden die ersten Allergene gentechnisch hergestellt. In dieser Phase wollte man mehr über den Aufbau dieser Moleküle, die IgE-Epitope und ihre Funktion wissen. Mittlerweile ist ein erheblicher Teil der klinisch wichtigsten Allergene kloniert, und es stellt sich die Frage, ob diese Moleküle einen sinnvollen Platz in der Allergiediagnostik und -therapie erhalten.

## Prinzip der Klonierung von Allergenen

Allergene sind in der Regel Proteine und werden deshalb genauso kloniert wie alle anderen Proteine auch(1). Man muss zunächst die genetische Information, also die spezifische messenger RNA (mRNA) für das Allergen isolieren, um daraus dann eine stabile, vermehrungsfähige DNA herstellen zu können. Die Isolation der mRNA aus den verschiedensten Allergenquellen stellte lange das Kernproblem einer optimalen Klonierung dar. So ist die Isolation von mRNA aus Pollenzellen nicht mit den Methoden der Reinigung für menschliche Zellen zu machen gewesen. Ist die mRNA einmal gut isoliert und gereinigt, wird sie mit einem viralen Enzym, der Reversen Transkriptase, in complementäre DNA (cDNA) umgeschrieben (Abb. 1). Diese cDNA ist dann die Basis zur Isolation der gesuchten genetischen Information. Entweder stellt man jetzt Banken aus cDNA, z.B. gewonnen aus der

gesamten Pollen-mRNA, her oder man verwendet für die Klonierung – falls die genetische Information für das gesuchte Allergen schon bekannt ist – die Technik der Polymerase Kettenreaktion. Existiert keine Information, werden die cDNA Banken dann dazu gebracht, ihre genetische Information in Proteine umzuwandeln (Expression). Mit Patientenserum, die IgE-Antikörper enthalten, kann man solche so genannten Expressions-

banken nach Allergenen durchsuchen (Immunoscreening einer cDNA-Bank; siehe Abb.2). Auf diese Art identifiziert man zahlreiche an IgE bindende Proteine mit einer dazugehörigen cDNA. Diese werden dann mit einem Selektionsverfahren isoliert. Am Ende hat man die für ein Allergen codierende cDNA in der Hand, kann diese dann mit modernen Verfahren sequenzieren, also die Reihenfolge der Nukleotide aufschlüsseln und den genetischen Code des Proteins bestimmen. Man spricht jetzt von einer aus

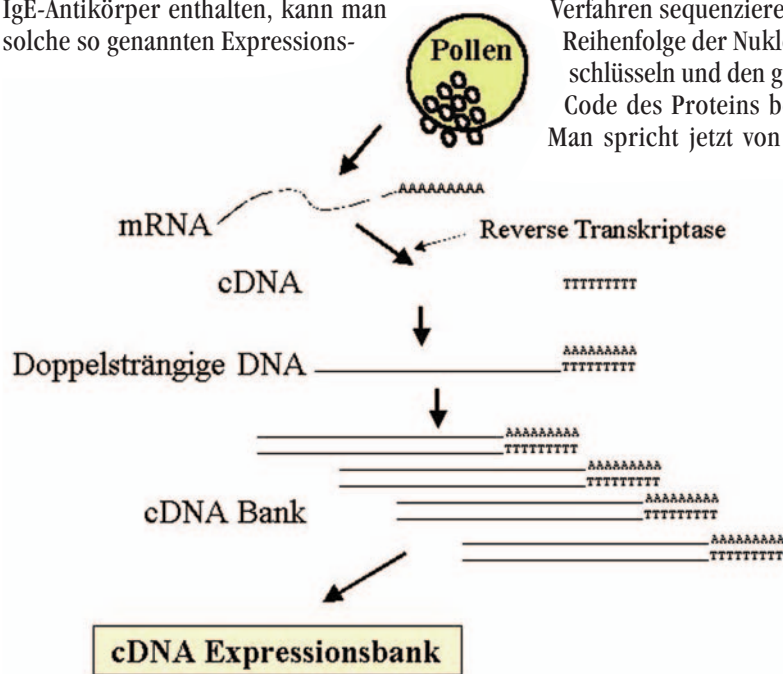


Abbildung 1: Aufreinigung von messenger RNA (mRNA) aus Pollenzellen zur Herstellung von cDNA. Die mRNA trägt einen „polyadenylierten“ Schwanz, mit dem sie spezifisch von den anderen RNAs getrennt werden kann. Nur die mRNA wird mit einem Enzym, der reversen Transkriptase in DNA umgeschrieben. Aus der gesamten cDNA wird dann eine Bank hergestellt, in der man mit verschiedenen Methoden nach der für das Allergen kodierenden einzelnen cDNA suchen kann.



## cDNA Expressionsbank

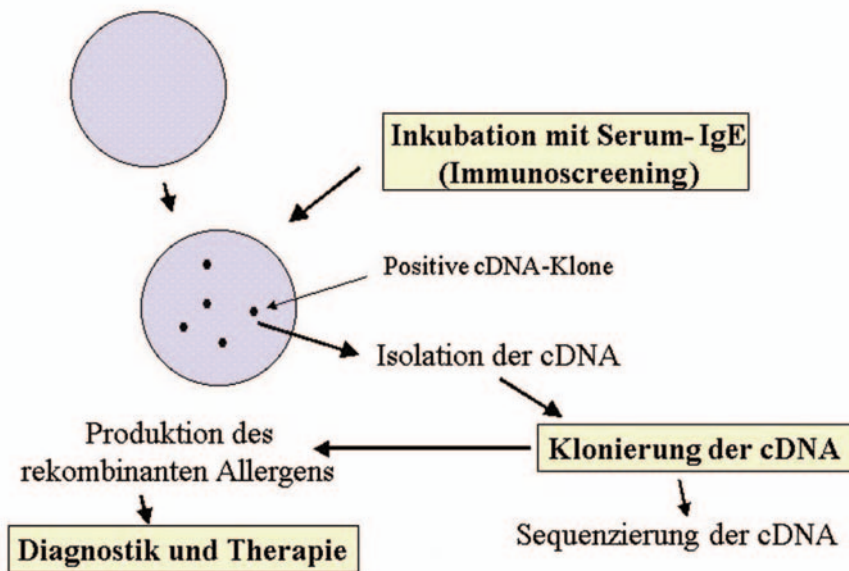


Abbildung 2: Wenn man aus der gesamten cDNA einer Pollenzelle Proteine herstellt (exprimieren = Expressionsbank), dann kann man in dieser Bank mit Hilfe von spezifischen Antikörpern nach dem gewünschten Allergen suchen. Ist das Protein gefunden, wird die entsprechende cDNA isoliert und vermehrt, damit man die genetische Information klonieren kann. Jetzt lässt sich die DNA-Sequenz aufschlüsseln und der spezifische cDNA-Klon kann für die Herstellung von rekombinantem Allergen verwendet werden.

der cDNA abgeleiteten Aminosäuresequenz, die für das entsprechende Allergen spezifisch ist. Die so analysierte cDNA ist die weitere Basis für die gentechnische Herstellung des Allergens. Die cDNA-Sequenz wird in ein Plasmid eingebaut. Dieses Plasmid kann bestimmte, harmlose Bakterien dazu bringen, das Allergen im Überschuss herzustellen. Mit bekannten Aufreinigungsverfahren wird das Allergen dann aus der Bakteriensuspension herausgereinigt. Zum Schluss muss geprüft werden, ob das so hergestellte Allergen weiterhin IgE bindet und eine allergische Reaktion, z.B. im Histamin-Release- oder PRICK-Test, auslösen kann und damit dem natürlichen Allergen entspricht.

### **Rekombinante Allergene und Diagnostik**

Die Diagnose einer Sensibilisierung gegen Pollenallergene, Milbenallergene und Tierhaare ist mit den herkömmlichen Allergenextrakten in der Regel schnell gestellt. Viel schwieriger ist hingegen der

Nachweis einer Pilzallergie oder einer Nahrungsmittelsensibilisierung. Gerade bei der Pilzallergie konnte gezeigt werden, dass die gentechnisch hergestellten Allergene den jeweiligen Extrakten deutlich überlegen sind. Das erklärt sich aus der Tatsache, dass wichtige Pilzallergene mit den Anzucht- und Extraktionsverfahren nicht in ausreichender Menge und Stabilität im jeweiligen Extrakt zu finden sind. Rekombinante Allergene lassen sich aber gezielt und somit zuverlässig herstellen, ihre Konzentrationen können nach Wunsch eingestellt werden. Wenn eine repräsentative Menge an rekombinanten Allergenen einer Spezies existiert, kann das Sensibilisierungsmuster eines Patienten z.B. im PRICK-Test oder intrakutan genau definiert werden. Cramer fand(2), dass definierte Sensibilisierungsmuster gegen Aspergillusallergene ein durch Pilze bedingtes Asthma bronchiale von einer exogen allergischen Alveolitis unterscheiden lassen. Auf ähnliche Weise lassen sich verschiedene Gruppen von Patienten mit Pollenallergie un-

terscheiden. Solche, die nur mit dem Hauptallergen der Birke (Betv1) reagieren und solche, die zusätzlich gegen ein allgemein kreuzreaktives Molekül, das Profilin, sensibilisiert sind. Letztere neigen zu anderen Kreuzreaktivitäten als die reinen Betv1-Allergiker(3).

### **Rekombinante Allergene und Hyposensibilisierung**

Der Allergologe stellt die Indikation zur Hyposensibilisierung, wenn der allergisch kranke Patient spezifisch gegen bestimmte Allergene sensibilisiert ist, das Allergen für die Symptome verantwortlich ist, und auf Grund der Erkrankung zu erwarten ist, dass durch die Therapie eine Verbesserung erreicht werden kann. Monosensibilisierte Patienten mit allergischer Rhinitis und Konjunktivitis sowie Patienten mit Insektengiftallergien haben die beste Prognose. Polysensibilisierte Allergiker mit perennialem Asthma bronchiale profitieren nur geringfügig von der Hyposensibilisierung.

Obwohl die spezifische Immuntherapie schon über 80 Jahre angewendet wird, kennt man die Wirkungsweise nur teilweise. Es ist bekannt, dass es unter der Therapie zu einer immunologischen Toleranzreaktion kommt. Diese ist nach dem jetzigen Wissensstand geprägt von der Induktion einer Anergie gegenüber den spezifischen Allergenen. Die Allergene lösen ohne Therapie eine so genannte T-Helfer-2(Th2)-Antwort aus, bei der immunologische Mediatoren im Vordergrund stehen (z.B. IL-4 und IL-5), die die Immunglobulin-E(IgE)-Produktion und die allergische Entzündung fördern(4). Unter der Hyposensibilisierung kommt es wahrscheinlich zu einer Verschiebung der Immunantwort in Richtung Th1, also einer bevorzugten Produktion von Mediatoren wie Interferon- $\gamma$ , die dann zur Unterdrückung der allergischen Antwort führt(5). Immunologisch sieht man das Bild einer Anergie (Abb. 3). Die Antwort auf die Allergene wird deutlich abgeschwächt. Gleichzeitig erscheinen spezifische IgG-Antikörper im Serum, die möglicherweise zur Blockade der spezifischen Immunantwort beitragen (6;7).

## Toleranzinduktion durch Hyposensibilisierung

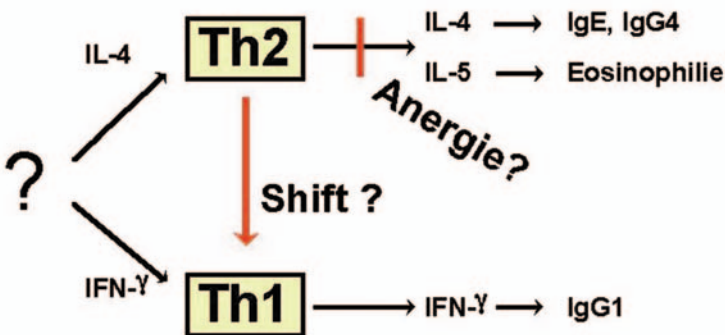


Abbildung 3: Es ist bekannt, dass bei der Allergie das Gleichgewicht der T-Helfer-Zellen in die Richtung der Th2-Zellen verschoben ist. Man vermutet, dass durch die Allergene, deren Dosis bei der Hyposensibilisierung deutlich über der für die Sensibilisierung notwendigen liegt, die Th2-Zellen entweder in die Anergie gedrängt werden oder ein Shift zu Th1-Zellen zustandekommt. Dieser Zustand ist dann Ausdruck der Toleranz des Immunsystems gegenüber den Allergenen.

Da die Hyposensibilisierung nur in einem Teil der Fälle gut funktioniert, erscheint es sinnvoll, die Therapie zu optimieren. Die zur Zeit diskutierten Verfahren konzentrieren sich einerseits auf die Verbesserung der Allergenextrakte durch den Zusatz von so genannten Adjuvanzfaktoren (unspezifische Substanzen mit Th1-Wirkung oder bekannte Mediatoren wie z.B. IL-12), die die Toleranzentwicklung fördern. Andererseits gibt es schon lange Bemühungen, die Allergene so zu modifizieren, dass sie weniger Allergenität aber mehr Immunogenität im Sinne einer Anergie besitzen.

### Der rekombinante Allergencocktail

Mit der Injektion des Allergenextrakts erhält der Patient eine große Anzahl von Molekülen, von denen nur ein Teil spezifische Allergene sind, denen man die heilende Wirkung zusprechen würde. Bis heute ist der Einfluss etwaiger nicht allergener Adjuvanzen im Extrakt auf die gewünschte Immunantwort unbekannt. Frühere klinische Studien haben gezeigt, dass die Anwendung einzelner aufgereinigter Allergene im Vergleich zum Gesamtextrakt nicht ausreicht, um ein gu-

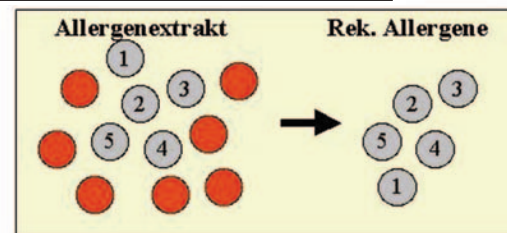
tes Therapieergebnis zu erreichen (8). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Qualität der damals verwendeten Einzelallergenpräparate nur als suboptimal eingeschätzt wurde und zu dem damaligen Zeitpunkt noch nicht alle wichtigen Allergene bekannt waren. Es stellt sich also die Frage, ob man das Allergenextrakt durch ein gezielt zusammengestelltes Gemisch aus rekombinanten Allergenen ersetzen sollte (Abb. 4). Da nun aber für viele Allergene bekannt ist, dass sich die einzelnen Allergen-

### Allergenpeptide

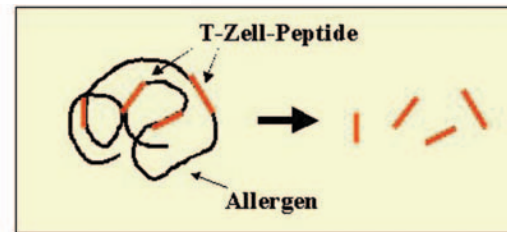
gruppen aus einer Mischung von mehr oder weniger unterschiedlichen Isoformen zusammensetzen, muss zuvor geklärt werden, ob die Strukturunterschiede zwischen den Isoallergenen einen Einfluss auf die Reaktivität des Immunsystems von Patienten ausüben. Zusammengenommen konnte gezeigt werden, dass die Immunreaktivität der verschiedenen Isoformen bezogen auf die IgE-Antwort und die T-Zell-Reaktivität trotz der bestehenden großen Kreuzreaktivität von einem hohen Maß an Individualität der Patienten geprägt ist (9). Die Antwort gegenüber den verschiedenen Allergengruppen ist ebenfalls individuell unterschiedlich. Der persönliche rekombinante Allergencocktail setzt somit eine exakte Einzelanalyse voraus, deren Aufwand im Verhältnis zum Nutzen klinisch zur Zeit nicht abschätzbar ist. Letzterer muss zunächst durch kontrollierte klinische Studien untermauert werden.

vierung von Toleranz-induzierenden Th1-Zellen oder die Anergisierung der Th2-Zellen durch so genannte T-Zell-Peptide konnte in umfangreichen Tierversuchen dokumentiert werden. Die T-Zell-Peptide tragen die T-Zell-Epitope, die an die T-Zell-Rezeptoren und die MHC-Moleküle binden. Abhängig von der Dosis können die spezifischen T-Zellen aktiviert oder anergisiert (Abb. 4) werden. Dieser Effekt, so hoffte man, könnte sich klinisch positiv auswirken. Die mit T-Zell-Peptiden des Hauptallergens der Katze und des

### Rekombinanter Allergencocktail



### Allergenpeptide



### Allergenmutanten

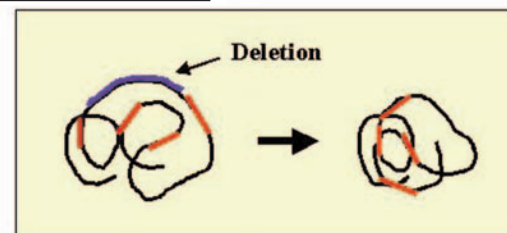


Abbildung 4: Drei Möglichkeiten, rekombinante Allergene und Teile derselben für die spezifische Immuntherapie einzusetzen. A) Herstellung eines Allergencocktails, der nur die aufgereinigten Allergene und keine weiteren Proteine des Allergenextrakts enthält. B) Es werden nur die von den T-Zellen und ihren Rezeptoren erkannten Peptide eines Allergens zugeführt. Es ist gezeigt worden, dass diese Peptide Toleranz induzieren können. C) Die Allergene werden so mutiert, dass eine Erkennung durch IgE-Antikörper nicht mehr stattfindet, die T-Zell-Epitope aber noch vorhanden sind, um eine Stimulation der T-Zellen in Richtung Th1 auszulösen.

Ragweedallergens durchgeführten klinischen Studien ergaben eine leichte Besserung der Symptome gegenüber Placebo (10). Insbesondere die allergische Spätreaktion scheint bei dieser Therapie signifikant beeinflussbar zu sein. Verglichen mit den herkömmlichen Allergenextrakten scheint dieser Therapieansatz allerdings bisher noch keine entscheidende Verbesserung darzustellen.

Weitere Strategien zur Behandlung von Allergikern mit B-Zell-Peptiden, welche IgE-bindende Epitope tragen und somit IgE-Antikörper blockieren könnten, ohne dabei eine allergische Reaktion durch Kreuzvernetzung mehrerer IgEs herbeizuführen, haben bisher nur in vitro funktioniert (11).

### Genetisch veränderte Allergene

Die konsequente Fortsetzung des Gedankens der Aktivierung von spezifischen T-Zellen bei der Hyposensibilisierung durch hohe Dosen nicht mehr allergen wirkender Moleküle ist die gezielte Her-

stellung von Allergenmutanten, die diese Bedingungen erfüllen. Zum Design solcher Präparate muss man natürlich die Primärstruktur der Allergene kennen und rekombinante Moleküle benutzen. Chemisch modifizierte natürliche Allergene wie die Allergoide (Modifikation durch Formaldehyd) erfüllen die genannten Bedingungen bereits teilweise. Allerdings ist der klinische Vorteil der Immuntherapie mit Allergoiden gegenüber der Anwendung von nicht modifizierten Präparaten nur geringfügig. Einige Arbeitsgruppen haben bereits gentechnisch veränderte Mutanten einzelner Allergene hergestellt und in vitro zeigen können, dass die Mutationen die Allergenität tatsächlich reduzieren und gleichzeitig die T-Zell-Reaktivität erhalten (12;13) (Abb. 4). Es gibt bisher weder Tierversuche noch Studien, die einen klinischen Vorteil dieser Präparate gegenüber Allergenextrakten bestätigen. Außerdem ist die Herstellung der Mutanten so aufwendig, dass es noch längere Zeit dauern wird, bis für alle wichtigen Allergene einer Spezies funktionelle Mutanten hergestellt sind.

### Genetische Immunisierung

Ein neuer und sehr interessanter therapeutischer Ansatz zur Behandlung von spezifischer Allergie ist das Prinzip der genetischen Immunisierung. Wie in der Gentherapie schleust man eine genetische Information mit einem Vehikel (z.B. einem viralen Vektor) gezielt in bestimmte Zellen ein. Versucht man z.B. bei der Mukoviszidose ein gesundes Chloridkanalgen in die Epithelzellen zu bringen, so würde man bei der Hyposensibilisierung ein Allergen in den Körper transportieren wollen. Die genetische Information eines Allergens wird in ein Virus/Plasmid eingebracht, welches dafür sorgt, dass das Allergen in Muskelzellen von Menschen hergestellt wird (Abb. 5). Im Gegensatz zur subkutanen Injektion provoziert die Produktion des Allergens in der Muskelzelle eine ganz bestimmte Immunantwort des Körpers, die in der Lage ist, das Immunsystem gegen das Allergen tolerant zu machen. Diese Immunantwort wird nicht von T-Helfer-Zellen sondern von T-Suppressor-Zellen dominiert. Solche Versuche sind im Tiermodell durchgeführt worden (14), und es konnte gezeigt werden, dass Tiere, die entsprechend genetisch immunisiert wurden, keine allergische Sensibilisierung entwickelten. Auch der Transfer von T-Suppressor-Zellen aus genetisch immunisierten Tieren führte bei nicht geimpften Tieren zum Schutz vor Sensibilisierung.

### Perspektiven:

Die entscheidende Voraussetzung für die weitere Entwicklung von vielversprechenden Perspektiven ist die genaue Kenntnis der pathophysiologischen Prozesse während der Immuntherapie. Hier bedarf es intensiver Forschungstätigkeit. Insbesondere die Kombination der bewährten Allergenpräparationen, seien es Extrakte oder rekombinante Molekülgemische, mit unspezifisch wirkenden Substanzen wie Mediatoren, Nukleotiden und Peptiden als Immunmodulatoren, wird aller Wahrscheinlichkeit nach die eigentliche Verbesserung der Therapie bewirken. Dabei werden die rekombinanten Aller-

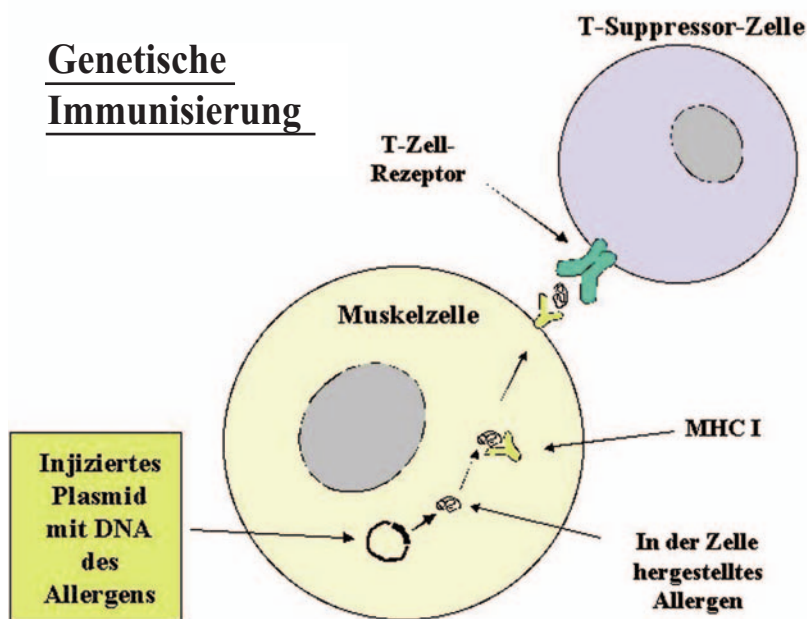


Abbildung 5: Plasmide, die die genetische Information (cDNA) eines Allergens tragen, werden in Muskelzellen injiziert. Dort wird das Allergen als Protein hergestellt. Durch primär in der Zelle stattfindende Prozessierung des Allergens (wie bei den Virusproteinen) werden Teile des Allergens an MHC-I- statt MHC-II-Moleküle gebunden. Diese präsentieren die Allergenpeptide den T-Suppressor-Zellen. Dadurch wird eine besondere Immunantwort ausgelöst, die ebenfalls zur Toleranz gegenüber den Allergenen führen kann.

gene ihre Bedeutung vor allem dadurch erhalten, dass man durch sie mit reinen und definierten Molekülen arbeiten kann.

#### Literatur

1. Bufe A, Becker W-M, Schramm G, Petersen A, Mamat U, Schlaak M. Major allergen Phl p Va (Timothy grass) bears at least two different IgE-reactive epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 173-81.
2. Cramer R. Recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens: From the nucleotide sequences to clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 99-114.
3. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 962-9.
4. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunology Today* 1997; 18(6): 263-6.
5. Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR, Walker SM, Durham SR. Increase in IL-12 messenger RNA<sup>+</sup> cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 254-60.
6. van Ree R, Brewczinski PZ, Tan KY, Mulder-Willems HJC, Widjaja P, Stapel SO et al. Grass pollen immunotherapy induces highly cross-reactive IgG antibodies to group V allergen from different grass species. *Allergy* 1995; 50: 281-3.
7. Gehlhar K, Schlaak M, Becker W-M, Bufe A. Monitoring specific immunotherapy of pollen allergic patients: The ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(4): 497-506.
8. Osterballe O. Nasal and skin sensitivity during immunotherapy with two major allergens 19, 25 and partially purified extract of Timothy grass pollen. *Allergy* 1982; 37: 169-77.
9. Gehlhar K, Petersen A, Schramm G, Becker W-M, Schlaak M, Bufe A. Investigation of different recombinant isoforms of grass group-V allergens (Timothy grass pollen) isolated by low stringency cDNA hybridisation; antibody binding capacity and allergenic activity. *Eur J Biochem* 1997; 247: 217-23.
10. Norman PS, Ohman Jr JL, Long LL, Creticos PS, Gefter MA, Shaked Z et al. Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1623-8.
11. Ball T, Vrtala S, Sperr W, Valent P, Susani M, Kraft D et al. Isolation of an immunodominant IgE hapten from an epitope expression cDNA library. *J Biol Chem* 1994; 269(45): 28323-8.
12. Takai T, Yokota T, Yasue M, Nishiyama C, Yuuki T, Mori A et al. Engineering of the house dust mite allergen Der f 2 for allergen-specific immunotherapy. *Nature Biotechnology* 1997; 15: 754-8.
13. Schramm G, Kahlert H, Suck R, Weber B, Stuwe HT, Müller WD et al. „Allergen engineering“: variants of the Timothy grass pollen allergen Phl p 5b with reduced IgE-binding capacity but conserved T cell reactivity. *J Immunol* 1999; 162(4): 2406-14.
14. HSU C-H, Chua K-Y, Tao M-H, Lai Y-L, Wu H-D, Huang S-K et al. Immunoprophylaxis of allergen-induced immunoglobulin E synthesis and airway hyperresponsiveness in vivo by genetic immunisation. *Nature Medicine* 1996; 2(5): 540-4.

Für ein  
Leben  
ohne  
Allergie  
und  
Asthma.



# MAGAZIN

Aachen, im Juni 2000

Liebe Frau Kollegin, lieber Herr Kollege!

*pina* steht für „Präventions- und Informationsnetzwerk Allergie/Asthma“, eine Initiative, die von Ärzten verschiedener Fachrichtungen, Krankenkassen, medizinischen Fachgesellschaften und Organisationen sowie von privatwirtschaftlichen Unternehmen unterstützt wird. *pina* ist auch Partner im „Aktionsbündnis Allergieprävention des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)“. Bei der gemeinsamen Jahrestagung von GPA und GPP im April dieses Jahres in Bochum wurde *pina* erstmals der Öffentlichkeit vorgestellt.

In diesen Tagen startet die bundesweite „*pina*-helpline“, eine Informations- und Beratungsaktion per Telefon. Interessierte Eltern und Betroffene können täglich Fragen zu Allergien an medizinisch geschulte

Mitarbeiter stellen. Bei der Jahrestagung der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin in Stuttgart im September d.J. wird ein *pina*-Symposium zum Thema „Allergie-Prävention“ stattfinden.

Zur Zeit wird eine große Öffentlichkeitsveranstaltung für Eltern und Betroffene in Berlin (Termin: Oktober 2000) vorbereitet. Ebenfalls im Herbst werden die „*pina*-news“, die sich an Ärzte richten, erscheinen. Die Leser dieser Zeitschrift werden die „*pina*-news“ als Beilage in Heft 3/2000 erhalten. Die „*pina*-news“ werden zweimal jährlich erscheinen.

Als Praxisservice steht in wenigen Monaten eine Schulungseinheit: „Allergien: Diagnose – Prävention“ zur Verfügung. Die Overhead-Folien sollen die Vortragstätigkeit von Kinderärztinnen und Kinderärzten zum Thema Allergien erleichtern. Wenn Sie in Schulen, Geburtsvorbereitungskursen, Praxisseminaren, usw. zum Thema „Allergien erkennen, vermeiden, behandeln“ referieren wollen, so werden Ihnen die Folien die Vorbereitung und Durchführung erleichtern.

„Allergien beeinträchtigen Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Lebensfreude und können zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie allergischem Asthma führen“, beschreibt Prof. Dr. U. Wahn, Berlin, der 1. Vorsitzende von *pina*, den aktuellen Hintergrund, der zur Gründung von *pina* führte. Allergien verursachen im Gesundheitswesen Kosten in Milliardenhöhe und drohen zur Epidemie des 21. Jahrhunderts zu werden. Dabei gibt es inzwischen wissenschaftlich abgesicherte Erkenntnisse über deren Entstehung, Therapie und Vermeidung. Diese in der Öffentlichkeit bekannter zu machen, ist der Zweck der gemeinnützigen Initiative. Wir alle hoffen, dass Sie mit uns die *pina*-Initiative in die Öffentlichkeit tragen werden.

Ihr

Dr. F. Friedrichs  
(*pina*-Vorstandsmitglied)

## pina - Die Namen dahinter

### Vorstand

Prof. Dr. Ulrich Wahn, Berlin, 1. Vorsitzender  
Dr. Frank Friedrichs, Aachen, 2. Vorsitzender  
Ronald-R. Siewert, Ratingen  
Schriftführer/Schatzmeister,  
Prof. Dr. Karl E. Bergmann, Berlin  
Kerstin Kaniecki-Loop, Freiburg  
Dr. Susanne Lau, Berlin  
Prof. Dr. Karl Ernst von Mühlendahl, Osnabrück

### Beirat

Prof. Dr. Carl Peter Bauer, München/Gaißach  
Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann,  
Bad Lippspringe  
Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen, Berlin  
Dagmar Feddersen, Remagen  
Prof. Dr. Günter Mau, Braunschweig  
Karin Niederbühl, Siegburg  
PD Dr. Bodo Niggemann, Berlin  
Prof. Dr. Klaus Rabe, Leiden  
Prof. Dr. Dietrich Reinhardt, München  
Prof. Dr. Johannes Ring, München  
Prof. Dr. Jürgen Seidenberg, Oldenburg  
Prof. Dr. Wolfram Sterry, Berlin  
Dr. Rüdiger Szczepanski, Osnabrück  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hubertus von Voß,  
München  
Prof. Dr. Heinrich Worth, Fürth

### Sponsoren

Aventis Pharma Deutschland, Dr. Beckmann  
GmbH, Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG,  
INNOVALL MEDICA GmbH, Milupa GmbH & Co.  
KG, Pharmacia & Upjohn, UCB Pharma GmbH

## 01805-746233 – Die *pina*-Helpline



Seit 3. Juli werktags von 9-12 Uhr unter 01805-746233 (27 Pfg./Min.) zu erreichen:  
Das *pina*-Helpline-Beratungsteam (v.l.) Dr. F. Lötzberger, P. Wagner, Dr. C. Rummer,  
G. Wiener-Hemme, S. Lindner. Ganz rechts der 1. Vorsitzende von *pina*, Prof. Dr. U. Wahn.

## Pädiatrie jetzt mit einbezogen: Das Weißbuch Lunge 2000

Nikolaus Konietzko, Helmut Fabel (Hrsg.)

DM 34,-/ÖS 248,-/SFr 31,50,-; 79 S.;  
26 Abb.; 6 Tab.;  
ISBN 3-13-104542-6;  
Thieme-Verlag 2000

Erkrankungen der Atemorgane wie Asthma, Bronchitis, Lungenkrebs und Lungenentzündung zählen zu den großen Volkskrankheiten: 10% aller Todesursachen gehen auf ihr Konto, jeder 5. Krebsstote ist an Lungenkrebs gestorben, ein Drittel aller Berufskrankheiten betrifft die Lunge und 40% aller Patienten auf Intensivstationen sterben an Lungenversagen. Bis zum Jahre 2010 ist bei den Lungenerkrankungen mit einer Steigerung von 25% zu rechnen.

Dementsprechend hat die „Pneumologie“, die Lehre von den Erkrankungen der Lunge, international in den letzten Jahrzehnten eine rasante



Entwicklung genommen und gehört mit der Kardiologie und der Gastroenterologie zu den großen Schwerpunktfächern der Inneren Medizin. An der deutschen Pneumologie ist dieser Prozess jedoch zu großen Teilen vorbeigegangen.

Das Weißbuch Lunge 2000 will einer breiten Öffentlichkeit die medizinischen, epidemiologischen und sozio-ökonomischen Aspekte der wichtigsten Lungenerkrankungen nahe bringen, die Situation der Pneumologie in Deutschland, in Kranken-

versorgung, Lehre und Forschung im internationalen Vergleich beschreiben, den Forschungsbedarf aufzeigen und Lösungsvorschläge unterbreiten, die der deutschen Pneumologie die Chance geben, wieder den Anschluss an den Weltstandard zu finden.

Erstmals wurde beim Weißbuch Lunge 2000 auch die Pädiatrische Pneumologie miteinbezo-

### Allergologie-Workshops

Der Workshop „Pädiatrische Allergologie, Prävention – Diagnose – Therapie“ bietet die Möglichkeit sich auf dem Gebiet der Allergologie über die neusten Erkenntnisse zu informieren und offene Fragen zu klären. Die Bereiche Epidemiologie, Prävention, Diagnostik und Therapie von allergischen Erkrankungen werden ausführlich behandelt.

Die Referenten: Prof. Forster, Freiburg, Prof. Bauer, München, PD Kühr, Freiburg, Dr. Grübl, München, Dr. Bulle, Ravensburg, Dr. Wolff, Pfullendorf.

**Zertifizierte Fortbildung:** 10 Punkte

**Teilnehmergebühren:**  
GPA-Mitglieder: DM 100,-  
Nichtmitglieder: DM 120,-  
AIP: DM 80,-

**Die nächsten Termine**  
(jeweils von 9.30 bis 16.30 Uhr):

22.07.2000 Regensburg  
14.10.2000 Mannheim  
04.11.2000 Stuttgart

Informationen zu beiden Seminaren beim Leiter der Veranstaltungen:  
Dr. Peter Th. Wolff, Am Stadtweiher 9, 88630 Pfullendorf, Tel. 07552-93000,  
E-Mail: PP.Pfullendorf@t-online.de. Infos auch im Internet unter: [www.kids-doxx.de](http://www.kids-doxx.de)

### Praxis-Seminare für Kinderärzthelferinnen

Kinderärzthelferinnen sind für Kinder und Jugendliche, die wegen allergischer Erkrankungen in die Praxis kommen, oft die erste Anlaufstelle. Deshalb ist es wichtig, dass sie über theoretisches Wissen und praktische Erfahrung in Bezug auf diese Erkrankungen verfügen.

Das Praxis-Seminar „Asthma und Allergien in der Kinderarztpraxis“ bietet Vorträge zu den Themen Prävention, Diagnostik und Therapie atopischer Erkrankungen (Asthma bronchiale, atopische Dermatitis, Heuschnupfen) und praktische Übungen zur Allergiediagnostik und Asthmatherapie.

**Teilnehmergebühr:** DM 60,-

**Die nächsten Termine**  
(jeweils von 16.00 bis 19.30 Uhr):

21.07.2000 Regensburg  
13.10.2000 Mannheim  
03.11.2000 Stuttgart



### Individuelle sublinguale Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) stellt für Kinder aufgrund der Injektionen oftmals eine große Belastung dar. Eine wirksame und verträgliche Alternative ist die sublinguale Applikation. ORALVAC® (Bencard Allergie GmbH) ist ein Präparat zur sublingualen spezifischen Immuntherapie bei saisonalen und perennialen Allergien. Das Spektrum von ORALVAC® umfasst die wichtigsten therapierelevanten Allergene, standardisiert in S.O.U. (Standardized Oral Units). Zur Herstellung einer patientenspezifischen Lösung können bis zu 4 Allergene ausgewählt werden.

ORALVAC® ist frei von Konservierungsstoffen und aufgrund seines Himbeergeschmackes besonders für Kinder geeignet. Es kann bei Kindern bereits ab 2 Jahren eingesetzt werden. Ein kostenloser Patienten-Ratgeber kann bei der Bencard Allergie GmbH, Postfach 400304, 80703 München, angefordert werden. Weitere Informationen unter Tel. 089-36811-85 oder im Internet unter <http://www.Bencard.de>.

### Notfallset-Box für Insektengiftallergiker

Nach Angabe von Prof. Ring, München, kann die sofortige Einnahme eines Antihistaminikums die Folgen eines Insektenstichs für Allergiker deutlich lindern. UCB bietet eine Pillenbox als Schlüsselanhänger an, in der man die benötigte Tablette jederzeit bei sich tragen kann. Kostenlos bei: UCB-Pharma GmbH, Zyrtec®-Service, Dr. Th. Struch, Hüttenstraße 205, 50170 Kerpen.



### Zulassungserweiterung für Zyrtec

Im März 2000 erhielt das Antihistaminikum Zyrtec® erneut eine Zulassungserweiterung. Es ist nun auch als Begleittherapie bei allergischem Asthma zugelassen. Im Rahmen der ETAC-Studie konnte u.a. eine klinisch relevante Hemmung der allergischen Entzündung nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit Heuschnupfen und zusätzlichen Symptomen eines allergischen Asthma bronchiale die Wanderung von Entzündungszellen, insbesondere von eosinophilen Granulozyten signifikant gehemmt werden konnte. Zudem wurde das Zulassungsalter für flüssige Darreichungsformen auf 1 Jahr herabgesetzt.

Dokumentations- und Informationsstelle für Allergiefragen im Kindesalter

## Aktuelles aus der DISA

Im Jahr 1996 ist die Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V. vom Bundesgesundheitsministerium in einem Modellprojekt mit dem Aufbau einer „Dokumentations- und Informationsstelle für Allergiefragen im Kindesalter“ beauftragt worden. Sie hat die praktische Durchführung des Projekts an Dr. Sabine Schmidt, Prof. K.E. v. Mühlendahl und die allergologische Abteilung des Kinderhospitals Osnabrück (Dr. R. Szczepanski, Dr. Th. Lob-Corzilius) übertragen.

Die Aufgaben der DISA: Sie soll den jeweiligen wissenschaftlichen Stand zu allergologischen Themen im Kindes- und Jugendalter erfassen, zusammenfassen und ggf. kommentiert verfügbar machen; sie soll Anfragen schnell und kompetent beantworten; sie soll mit bestehenden Informationsangeboten von pädiatrischen Fachgesellschaften und Selbsthilfeorganisationen kooperieren; sie soll Auskunftsuchende schnell an kompetente Stellen weiterverweisen.

In dieser Rubrik werden Sie regelmäßig aktuelle, von der DISA erarbeitete Statements lesen können und Hinweise auf aktuelle Literatur erhalten. Außerdem werden interessante Anfragen an die DISA abgedruckt. Anfragen und Antworten sind in der Mailbox der DISA, dem ALLINFO, jederzeit abrufbar. Dort können auch Fragen gestellt werden. Nähere Informationen:

**Dr. Sabine Schmidt, DISA, Iburger Straße 200, 49082 Osnabrück, Tel.: 0541-5848621, Fax: 0541-5848622 E-Mail: [sschmidt@uminfo.de](mailto:sschmidt@uminfo.de)**

# Simaroline – die „Wundercreme“ gegen Pollenallergie?

Anfrage und Zusammenfassung der Diskussionsbeiträge zum Thema „Simaroline“ im Informationsverbund UMINFO-ADIZ-ALLINFO - PädInform

### Anfrage:

Wer kennt Literatur über das Medikament „Simaroline“? Das Medikament wurde in der Presse vorgestellt. Es soll bei Pollinosis den „Angriff“ der Pollen auf die Nasenschleimhaut verhindern, analog einem Unterwasserüberzug auf einer Schiffshaut.

### Antwort:

Das Produkt wird zur Zeit massiv in den Medien beworben. Hier ein Auszug aus einem Werbetext (Hervorhebungen durch S. Schmidt):

#### *Pollenblocker schützt vor Allergie*

*Erfunden von einem Chemiker, der Motoren mit einem Sprühfilm für den Unterwasserbetrieb präparierte. Sein Medizinprodukt (patentiert) funktioniert nach dem gleichen Prinzip: Es legt einen **kaum spürbaren Schutzfilm über die Nasenschleimhaut und die Pollen müs-***

***sen draußen bleiben. Einfach genial. Die Pollenschutzcreme (erhältlich in Apotheken) wird bei Heuschnupfen, Milben-, Hausstauballergie auf die Nasenschleimhaut aufgetragen, dann ist Schluss mit Juckreiz, Niesen, Brennen – auch in den Augen. Das Mittel ist bereits tausendfach erprobt und absolut nebenwirkungsfrei. Der Chemiker Siegfried Rochler, selbst über Jahrzehnte Pollenallergiker, hat eine sensationelle Methode ersonnen. Er entwickelte in jahrelangen Forschungen eine Creme, die zur Pollenflugzeit auf die Nasenschleimhaut aufgetragen wird. Die Substanz dringt nicht in die Haut ein, sondern bildet auf ihr einen Schutzfilm, der den Pollen keinen Chance lässt, einzudringen. Diese Eigenschaft nicht einzuziehen, verdankt die farblose Creme ihrer Zusammensetzung aus hochraffinierten Kohlenwasserstoffen.***

#### **Kommentar:**

„Simaroline“ Pollencreme war schon einmal Anfang der 90er als Arzneimittel im Handel, musste aber wegen nicht adäquater Wirkstoffe vom Markt genommen wer-

den. Die Creme ist jetzt als „medizinisches Produkt“ wieder eingeführt worden. Zusammensetzung laut Beipackzettel „Hochgereinigte Paraffine in Arzneibuchqualität (DAB)“ (1), also weiche Vaseline. Hersteller ist eine Phyt-Immun GmbH in Homburg, die es im Telefonbuch nicht gibt. Vertrieben wird das Präparat von der Fa. Medipharm in Homburg/Saar, die zu weiteren Auskünften einem Arzt und Allergologen gegenüber nicht bereit war. Am 3.4. wurde vom Sender RTL ein Bericht zu diesem neuen „Wundertherapeutikum“ gegen Heuschnupfen ausgestrahlt. Während dieser Sendung wurden drei Patientinnen mit Hausstaub-, Pollen- und Katzenhaarallergie vorgestellt. Alle drei wurden mit der Creme behandelt und unter ärztlicher Kontrolle den Allergenen ausgesetzt. Es zeigte sich bei allen Dreien eine Verringerung der Symptomatik nach Anwendung der Creme. Der „Erfinder“ kam auch zu Wort. In dem Interview wurden die auch in dem Werbetext (s.o.) gemachten Aussagen wiederholt: „Die Creme ist nach jahrelanger Forschung nun patentiert auf dem Markt.“, „Mit dieser

Creme sollen die Allergene von der Nasenschleimhaut abgehalten werden“ und „Diese Creme wird nicht resorbiert“.

Anders als in dem Werbetext wurde in dem Fernsehbericht zumindest einschränkend erwähnt, dass Allergene auch andere Wege in den Körper nutzen, so dass Patienten mit konjunktivalen und asthmatischen Beschwerden durch diese Creme keinen ausreichenden Schutz erzielen können und andere Medikamente benötigen.

Nach diesem Fernsehbericht über die „verblüffenden Folgen und Wirkungen“ der Creme werden weiterhin Nachfragen von Patienten kommen. Dabei sollte Folgendes bedacht werden:

Wie ist es gewährleistet, dass sich die Creme gleichmäßig über die Nasenschleimhaut verteilt? Wenn es wirklich so ist, dass die Creme nicht resorbiert wird, wo bleibt sie dann? Im Gegensatz zu pflanzlichen Ölen ist Vaseline enzymatisch nicht abbaubar. Paraffinhaltige Nasentropfen sind vor Jahren vom Markt verschwunden, weil sie nach Aspiration Lipoidpneumonien und Fremd-

körpergranulome verursachen können (2, 3).

Wichtig wäre auch die Untersuchung der Inhaltsstoffe, ob es sich wirklich nur um hochgereinigte Paraffine handelt oder ob weitere Inhalts- und Konservierungsstoffe enthalten sind, die für „Wirkungen“ verantwortlich sein könnten. Nach Aussagen der Süddeutschen Zeitung lässt das Saarbrücker Gesundheitsministerium die Zusammensetzung zur Zeit analysieren (4). Bleibt die Funktion der Nase unbeeinträchtigt? Folgen einer kontinuierlichen Belastung der Nasenschleimhaut durch die fettige Zubereitung sind nicht untersucht.

In einer Literaturrecherche sind keine wissenschaftlichen kontrollierten Studien mit dieser Creme zu finden. A. Bufo hat in seiner Arbeit (5) festgestellt, dass freie Fettsäuren in der Lage sind, die Freisetzung von Allergenen aus Pollenzellen zu verhindern. Dieser Effekt könnte die Wirkung der Vaseline auf der Schleimhaut ausmachen. Es gibt keine Vergleichsun-

tersuchungen mit effektiven Medikamenten gegen die allergische Rhinitis.

Der Hersteller hat laut RTL nach seiner jahrelangen Forschung eine Million DM Schulden. Mit der vehementen Werbung, die zur Zeit für seine Paraffincreme betrieben wird, gibt er sich alle Mühe dieses Geld von Allergikern zurück zu bekommen (seit dem 1.2.2000 auf dem Markt, rezeptfrei in der Apotheke, Preis 19,95 DM für die 5g-Tube, 100 g reine Vaseline 3,40 DM )

Von einer Neuentwicklung kann bei „Simaroline“ nicht die Rede sein. Die Wirkungen sind unbewiesen.

*Sabine Schmidt, DISA*

#### Literatur

Medipharma; Immerfit Pollenschutz-Creme Simaroline, Beipackzettel 1/2000

Arzneitelegamm 1989; 20, Nr. 7: 69.

Arzneitelegamm 1997; 28, Nr. 9: 100.

Arzneitelegamm 2000; 31, Nr.5 : 45.

Bufo, A: A simple advice for the prevention of pollen-induced allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 2000; 121: 86-86.



# Neues vom Buchmarkt

## Umweltmedizin

Hrsg: Mersch - Sundermann

Stuttgart Thieme 1999, 740 S., DM 398.-

Wie kann ein umfangreiches Werk zur Umweltmedizin, welches die Grundlagen der Umweltmedizin, ihre klinische Anwendung und den Bezug zur ökologischen Medizin zum Inhalt hat und im Untertitel führt, von einem klinisch tätigen Nutzer mit deutlich begrenzten Zeitressourcen besprochen werden? Diese Frage hat sich der Rezensent gestellt; denn es ist völlig evident, dass eine komplette Lektüre dieses Handbuchs von 66 teils namhaften Autoren nicht gelingen kann. Den ersten, kürzeren Weg stellen die konkreten, stoffbezogenen Fragestellungen dar, die aus dem persönlichen Alltag herrühren, und die rasch und präzise durch ein Handbuch beantwortet werden sollen, wenn man die klassische Quellensuche bevorzugt. Über die klare Buchgliederung wie durch das gute Register unterstützt, gelangt man sofort an die interessierenden Abschnitte und Kapitel, z.B. über die Kupferbelastung des Trinkwassers wie dessen toxikologische Bedeutung, die Schadstoffbelastung durch Passivrauchen oder die pneumologische Relevanz der MVOC's. In den genannten Beispielen wird die Fragestellung nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse beantwortet oder begründet, wo oder warum z.Z. noch Wissenslücken bestehen. Organbezogene Schadstoffauswirkungen werden in teilweise hervorragenden Kapiteln wie z.B. in „Lunge und Umwelt“ abgehandelt; tabellarische Zusammenstellungen, didaktisch nützliche Abbildungen oder Grafiken erleichtern entscheidend die Lektüre. Viele Kapitel enden mit ausführlichen Literaturverweisen meist auf Arbeiten des letzten Jahrzehnts.

Aber nicht alle Kapitel erfüllen diesen wissenschaftlichen Standard wie am Beispiel der „Wirkungen ionisierender Strahlung“ deutlich wird. Der Verfasser zitiert meistens sich selbst oder die offiziellen Publikationen der Strahlenschutzkommission; es finden sich keine Verweise auf die mittlerweile umfangreich auf Deutsch publizierete Literatur kritischer Strahlenbiologen und Radiologen oder z.B. den Sammelband „Childhood cancer and nuclear installations“ des BMJ von 1993.

Ein zweiter Weg ist mit mehr Zeitaufwand und entsprechender Mühe verknüpft, lohnt dafür um so mehr. Mersch-Sundermann stellt dem Handbuch eine lesenswerte und bereichernde Einführung in die Begriffsbestimmung der Umweltmedizin als Querschnittsfach voran, die bewusst

auf die daraus resultierenden Spannungsfelder verweist.

Mit hohem Gewinn liest sich das zweite Kapitel zu den wissenschaftstheoretischen Aspekten der Umweltmedizin. In ihm wird in didaktisch klarer Gliederung und mit umweltmedizinischen Beispielen die Begrenztheit naturwissenschaftlicher Erkenntnis aufgezeigt, die durch das vorherrschende induktive Prinzip gekennzeichnet ist. Auch unser Kausalitätsbedürfnis wird relativiert: „Von kausalen Beziehungen sprechen wir immer dann, wenn wir häufige Assoziationen gewohnheitsmäßig beobachten.“ Viele Phänomene lassen sich damit aber nicht

begreifen bzw. die Suche nach Kausalitäten kommt zu spät, wie am Beispiel der vermittelten Kanzerogenität der FCKW erläutert wird. Präventives Denken zum Erhalt komplexer ökologischer System kann sich nicht auf den Nachweis der toxikologischen Unbedenklichkeit von

neu eingeführten chemischen Stoffen beschränken, sondern muss eine schlüssige Darstellung ihrer Unverzichtbarkeit fordern; mithin ist eine Umkehr der Beweislast vonnöten. Ferner werden Ansätze eines interdisziplinären lebensweltlich-instrumentellen Wissenschaftsverständnisses entwickelt, das die subjektiv-sinnliche Naturerfahrung in die Analyse einbezieht und lösungsorientiert ist: „Wissenschaft ist problem solving“! Auch für den umfangreichen Schlussteil mit der gelungenen Darstellung ökologischer Probleme wie der Vernetzung globaler Umweltprozesse, des Treibhauseffekts oder der Intensivierung der Landwirtschaft muss sich der Leser Zeit nehmen. Ausführliche Kapitel zur Risikobewertung und -kommunikation runden das Handbuch mit hohem Informationsgehalt ab.

Dem Werk ist eine weite Verbreitung zu wünschen; es sollte in keiner internistischen oder pädiatrischen Klinikbibliothek fehlen und auch die Kollegen mit der Zusatzbezeichnung „Umweltmedizin“ sollten die Anschaffung nicht scheuen: Das Geld ist ökologisch sinnvoll investiert, allerdings bemisst sich die alles entscheidende Rendite anders als an der Börse!

Th. Lob-Corzilius



## Pingu Piekfein

### Ein Neurodermitis-Schulungsprogramm für Kinder

S. Scheewe, K. Wilke-Clausen

112 Seiten mit 9 Tabellen und 11 Abbildungen, broschiert, 1999, ISBN 3-86094-108-9; DM 28,80

„Durch den quälenden Juckreiz, den chronischen oder chronisch rezidivierenden Verlauf und die Entstellung bedeutet die Krankheit eine große Belastung für die Betroffenen und ihre Familien“, stellt Prof. Ring im Vorwort fest. Tatsächlich beklagen viele Eltern, dass sie tagtäglich alleine auf der Strecke von der Käsetheke zur Supermarktkasse in der Regel schon bis zu drei Therapieverschlüsse erhalten, um die sie nicht gebeten haben. Bei kaum einer anderen Krankheit entsprechender Häufigkeit ist das Bedürfnis der Eltern nach Information über die gesicherten medizinischen Therapieverfahren, aber auch nach Erfahrungsaustausch untereinander, ähnlich groß. Da die atopische Dermatitis mit einer Periodenprävalenz von fast 15% in den ersten sechs Lebensjahren eine „Kleinkinderkrankheit“ ist, richtet sich die „Neurodermitis-Schulung“ häufig nur an die Eltern der betroffenen Kinder. Das hier vorliegende Schulungsprogramm „Pingu Piekfein“ wurde darüber hinaus zur Schulung von Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren entwickelt. Ein ähnliches Programm mit Namen „Fühl mal“ für Teenager mit atopischer Dermatitis wird von den beiden Autorinnen ebenfalls seit mehreren Jahren im Rahmen der stationären Rehabilitation an der Fachklinik Sylt eingesetzt. Diese Schulungsaktivitäten sind inzwischen bundesweit bekannt. Mit dem Schulungsmanual „Pingu Piekfein“ beschreiben die Autorinnen die einzelnen Schritte in der Vorbereitung und Durchführung solcher interdisziplinärer Schulungen. In den acht Einheiten werden u.a. die Themen Kratzalternativen, Krankheitsbewältigung, Salbentherapie, Selbstwahrnehmung, Auslöservermeidung, soziale Kompetenz, Ernährung, Alltagsbewältigung behandelt. Kapitel zu medizinischen Grundlagen, Pädagogik und eine ausführliche Darstellung der Schulungsmaterialien und Hilfsmittel ergänzen das Manual. Alle Zeichnungen in „Pingu Piekfein“ stammen von Tobias Deicke, der übrigens selber einmal Patient in der Fachklinik Sylt war. Das Trainingsmanual wird sicherlich in keiner Bibliothek einer kinderallergologischen Praxis oder Ambulanz fehlen. Zur Vorbereitung einer „Neurodermitis-Schulung für Kinder“ leistet es große Dienste.

F. Friedrichs

# Insektengiftallergien

## Liebe Eltern,

glücklicherweise sind die meisten Insektentische zwar schmerzhaft, aber nicht bedrohlich. Bei etwa 1% der Kinder können jedoch allergische Reaktionen auftreten.

### Welche Insekten können Allergien auslösen?

In Deutschland sind hauptsächlich Bienen und Wespen, nur selten Hummeln und Hornissen Auslöser von Insektengiftallergien. Die Honigbiene hat einen behaarten Körper und braunen Hinterleib, der Körper der Wespe weist eine schwarzgelbe Bänderung auf. Nach einem Bienenstich bleibt der Stachel meist in der Haut stecken, was jedoch kein absolutes Unterscheidungsmerkmal zwischen Bienen- und Wespenstich ist.

### Reaktionen nach einem Insektenstich

Folgende Reaktionen können sich zeigen:

#### 1) Lokalreaktion

An der Einstichstelle tritt eine Rötung oder Schwellung auf. Dies ist nach den meisten Insektenstichen der Fall und völlig normal.

#### 2) Verstärkte Lokalreaktion

An der Einstichstelle entsteht eine erhebliche Rötung und Schwellung, die sich auf das ganze betroffene Körperteil ausdehnen kann. Das Maximum wird frühestens nach 24 Stunden, meist erst am dritten oder vierten Tag erreicht. Eine verstärkte Lokalreaktion kann mit einer Infektion verwechselt werden.

#### 3) Leichte Allgemeinreaktion

Von der Einstichstelle entfernt zeigen sich Nesselausschlag und Juckreiz. Hinzu kommen Gesichtsschwellung oder leichte Übelkeit ohne Atemnot.

#### 4) Schwere Allgemeinreaktion

Zusätzlich treten starke Übelkeit, Erbrechen, Atemnot, Kreislaufkollaps bis zum Schock oder Schüttelfrost auf. Dies kann lebensbedrohlich werden; Todesfälle sind bei Kindern jedoch extrem selten.

### Diagnose

Zur Diagnose sind für den Arzt folgende Angaben wichtig: In welchem Körperteil hat das Insekt gestochen? In welchem zeitlichen Ablauf haben sich welche Symptome gezeigt? Wie hat das Insekt ausgesehen? Ist ein Stachel zurückgeblieben? Eine Allergietestung sollte etwa vier Wochen nach einer leichten oder schweren Allgemeinreaktion erfolgen, bei Kindern über zehn Jahren auch nach einer verstärkten Lokalreaktion. Mit Blut- und Hauttesten wird dabei nach Allergieantikörpern gefahndet. Es muss geklärt werden, ob Allergieantikörper vorhanden und gegen welches Insekt sie gerichtet sind. Zusammen mit der Vorgeschichte wird dann das Risiko schwerer Reaktionen auf weitere Stiche abgeschätzt und die Therapie festgelegt. In besonderen Fällen führen manche Kliniken zur Risikoabschätzung auch Provokationsstiche mit lebenden Insekten durch.

### Was tun bei einer Insektengiftallergie?

#### 1) Insektenstichen vorbeugen

Man wird natürlich versuchen, Bienen und Wespen möglichst aus dem Weg zu gehen und Faktoren vermeiden, welche Insekten anziehen:

- ◆ Keine süßen Getränke und Speisen im Freien verzehren.
- ◆ Im Freien nicht barfuß laufen.
- ◆ Im Freien keine bunte Kleidung tragen (gelb ist besonders anziehend für Bienen).
- ◆ Körper möglichst bedeckt halten (langärmelige Bekleidung, geschlossene Schuhe).
- ◆ Wenn ein Insekt auftaucht, Ruhe be-

wahren (das Schlagen nach dem Insekt fördert seine Bereitschaft zum Stich, vor allem bei Wespen).

- ◆ Die Nähe von Abfalleimern und Bäumen mit Fallobst meiden (häufiger Aufenthaltsort von Wespen).
- ◆ Auch Duftstoffe in Parfums und anderen Kosmetika können Insekten anlocken.

#### 2) Maßnahmen nach einem Insektenstich

- ◆ Allgemein: Eventuell verbliebenen Stachel mit einer Kratzbewegung entfernen. Sofortige Kühlung kann eine Schwellung abmildern.
- ◆ Verstärkte Lokalreaktion: zusätzlich ein Antihistaminikum einnehmen.
- ◆ Allgemeinreaktion: Kinder, die eine Allgemeinreaktion erlitten haben, müssen während der Bienen- und Wespenzeit immer eine Notfallapotheke mit schriftlicher Dosierungsanweisung bei sich haben. Diese enthält ein Antihistaminikum, Adrenalin (ein kreislaufstützendes Medikament in Spray- oder Spritzenform) und eventuell ein Kortisonpräparat. Nach einer Allgemeinreaktion muss auf jeden Fall ein Arzt aufgesucht werden.

### Hyposensibilisierung

Bei einer Hyposensibilisierung wird mit einer Erfolgsquote von über 90% das allergieauslösende Gift in steigender Dosis unter die Haut gespritzt, bis der Körper nach einer gewissen Zeit nicht mehr auf das Insektengift reagiert. Die Dauer beträgt durchschnittlich drei Jahre. Bei Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Allgemeinreaktion ist dies die Therapiemethode der Wahl. Je jünger ein Kind, desto besser ist jedoch die Chance, dass sich die Allergie wieder verflüchtigt. Bei Kindern mit leichten Allgemeinreaktionen wird daher in der Regel unter dem Schutz einer Notfallapotheke und jährlichen Kontrollen des Allergietests zunächst der weitere Verlauf abgewartet.

*Dr. Peter J. Fischer,  
Schwäbisch Gmünd*



## IN DEUTSCHLAND

### 26. Kongress des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen e.V.

1. – 3. September 2000, Bonn

Thema: Allergologie im neuen Jahrtausend  
 Auskunft: ADA Geschäftsstelle, Carin Fresle, Ursula Raab  
 Service Systems, Blumenstraße 14, 63303 Dreieich,  
 Tel.: 06103-63657; Fax: 06103-67674; E-Mail: sersys@t-online.de

### Neurodermitis tag der WAPA

2. September 2000, Aachen, Technologiezentrum

Themen: Epidemiologie, Differentialdiagnose, Therapie der AD, Patienten- und Elternschulung.  
 Information: DI-TEXT, Gregor-Vosen-Straße 46, 50374 Erftstadt,  
 Tel.: 02235-922494, Fax: 02235-922495

### Kontaktallergie 2000 – 2. Gemeinschaftstagung von: Deutsche Kontaktallergie Gruppe, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken, Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie

8. – 9. September 2000, Pullach bei München

Organisation und Information: Prof. Dr. R. Breit, Dr. M. Agathos,  
 Abt. für Dermatologie und Allergologie, Krankenhaus München-Schwabing,  
 Kölner Platz 1, 80804 München,  
 Tel.: 089-3068-2294, Fax: 089-3068-3918 (<http://www.ivdk.gwdg.de/dkg>)

### 18. Allergie-Symposium der Arbeitsgemeinschaft allergologisch tätiger Kinderärzte e.V.

8./9. September 2000, Lüneburg

Hauptthema: Infektion und Allergie. Tagungspräsident: Prof. Dr. A. Bufe,  
 Experimentelle Pneumologie, Ruhr-Universität Bochum, BGFA X U18,  
 Bürkle-de-la-Camp Platz 1, 44789 Bochum, Tel.: 0234-3074-510,  
 Fax: 0234-3074-682, E-Mail: [Albrecht.bufe@ruhr-uni-bochum.de](mailto:Albrecht.bufe@ruhr-uni-bochum.de)

### Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie Süd

21. Oktober 2000, Augsburg

Hauptthemen: Prävention allergischer Erkrankungen; Immuntherapie.  
 Organisation und Information: Dr. H. Boehm, Josefinum, Krankenhaus für  
 Kinder und Jugendliche, Kapellenstraße, 86152 Augsburg,  
 Tel.: 0821/2412/237, Fax: 0821/2190616

### WAPA-Grundkurs Pädiatrische Allergologie

Teil 1, 21./22. Oktober 2000; Teil 2, 11./12. November 2000, Wuppertal

Themen: Theorie und Praxis der pädiatrischen Allergologie (40 Stunden).  
 Grundkurs entsprechend den Empfehlungen der GPA e.V.  
 Information: DI-TEXT, Gregor-Vosen-Straße 46, 50374 Erftstadt,  
 Tel.: 02235-922494, Fax: 02235-922495

### 4. Grundkurs Pädiatrische Allergologie

11./12. November und 25./26. November 2000, Osnabrück

Anmeldung an die Asthmaakademie am Kinderhospital, z. Hd. Frau Heße,  
 Iburger Straße 187, 49082 Osnabrück,  
 Tel.: 0541-5602-213, Fax: 0541-5602-110

### 10. WAPA-Seminar Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung – einschließlich Notfallübungen

1./2. Dezember 2000, Velen/Münsterland

Information: DI-TEXT, Gregor-Vosen-Straße 46, 50374 Erftstadt,  
 Tel.: 02235-922494, Fax: 02235-922495

### XXth Congress of the European Academy of Allergy & Clinical Immunology

9. – 13. Mai 2001, Berlin

Information: Congress Secretariat; Attn: EAACI 2001, P.O. Box 5629,  
 SE-11486 Stockholm, Sweden, Tel.: (+46)84596600, Fax: (+46)86633815,  
 E-Mail: [executive.office@eaaci.org](mailto:executive.office@eaaci.org); web: <http://www.eaaci.org>

### 22. DGAI-Kongress, gemeinsam mit der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie

5. – 9. März 2002, Bochum

## IM AUSLAND

### 2nd European Conference on Pediatric Asthma

23. – 24. November 2000, London

Information: Castle House Medical Conferences, 3 Linden Close, Tunbridge  
 Wells, Kent TN4 8HH, UK  
 Tel. +44 (0)1892-539606; Fax +44 (0)1892-517773/517005

### International Congress of Allergy and Clinical Immunology

15. – 20. Oktober 2000, Sydney/Australien

Information: ICACI Sydney 2000 Congress Secretariat:  
 C/-ICMS Pty. Ltd., Locked Bag Q4002, QVB Post Office NSW 1230,  
 Australia, Tel. (+61)29290 3366, Fax (+61)29290 2444,  
 E-Mail: [icaci@icms.com.au](mailto:icaci@icms.com.au)

### 23. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

15. – 17. März, Bern

Tagungsleiter: Prof. Dr. Martin H. Schöni, Bern  
 Information: BBS Congress GmbH, Postfach, CH-3000 Bern 25,  
 Tel. +41-31-331-8275, Fax +41-31-332-9879  
 E-Mail: [bbscongress@swissonline.ch](mailto:bbscongress@swissonline.ch)

### International Pediatric Respiratory and Allergy Congress

1. – 4. April 2001, Prag

Information: Petr Pohunek MD PhD FCCP; University Hospital Motol,  
 V ulvalu 84, CZ 15006 Praha 5, Czech Republic; Tel. +4206-02-354844,  
 Fax +4202-22-443-2220; E-Mail: [pohunek@lfmotol.cuni.cz](mailto:pohunek@lfmotol.cuni.cz)

Titelthema der  
 nächsten Ausgabe:

Kindergesundheit  
 und Umwelt



