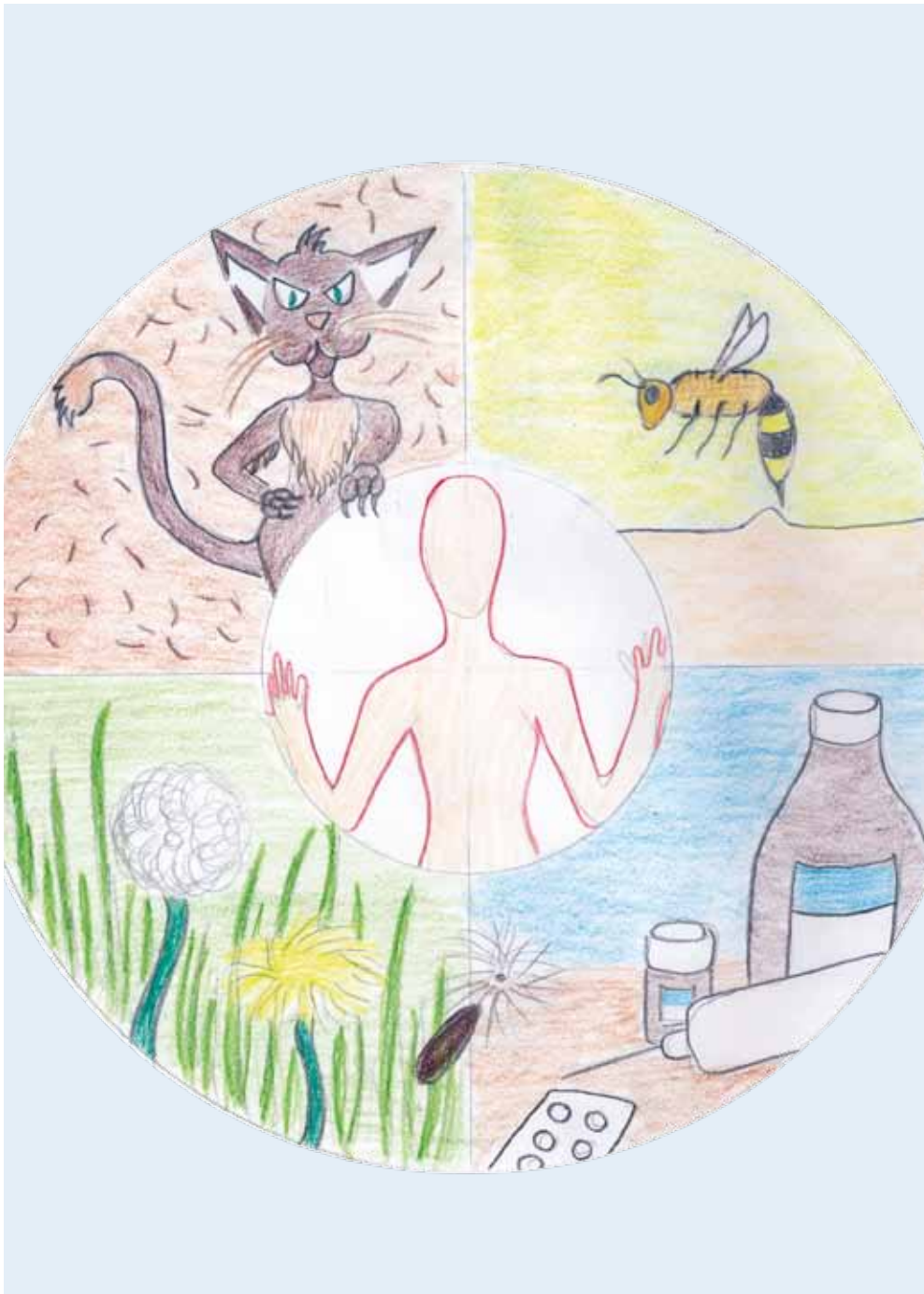


# Pädiatrische *Allergologie*

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



Topic

**Medikamenten-  
allergie**

Leitlinie

**Die spezifische  
Immuntherapie  
bei IgE-vermittelten all-  
ergischen Erkrankungen**

Umweltmedizin

**Mobilfunk und  
die Gesundheit  
von Kindern und  
Jugendlichen**

Elternratgeber

**Katzenallergie**

1/2010





**Liebe Kollegin, lieber Kollege,**

Frank Friedrichs verlässt die Schriftleitung der „Pädiatrischen Allergologie“ und konzentriert sich künftig auf das Ressort Berufspolitik.

Ich weiß nicht, ob ich mich über diesen Wechsel freuen soll. Natürlich ist es großartig, dass der aus meiner Sicht berufspolitisch erfahrenste GPA'ler die Verantwortung für das neu geschaffene Ressort Berufspolitik übernimmt. Die Auseinandersetzung mit berufspolitischen Problemen wird für uns alle in den nächsten Jahren immer wichtiger werden.

Auf der anderen Seite bedeutet sein Ausscheiden aus der Schriftleitung aber auch einen tiefen Einschnitt. Frank Friedrichs hatte vor 15 Jahren die Idee, eine eigene Zeitschrift für die GPA zu editieren; viele von Ihnen werden sich noch an die „Atopiesprechstunde“ erinnern. Vor 13 Jahren wurde aus der „Atopiesprechstunde“ dann die „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ – eine Zeitschrift, die es verstanden hat, sowohl engagierte niedergelassene Kinderallergologen als auch Kliniker für die Allergologie zu begeistern. Frank Friedrichs hat dieser Zeitschrift ihr Gesicht und ihre Ausstrahlung gegeben, er hat sie zu dem gemacht, was sie war und was sie ist. Dafür möchte ich ihm heute ganz besonders herzlich danken.

Christian Vogelberg aus Dresden wird den Platz von Frank Friedrichs in der Schriftleitung übernehmen. Und das ist dann doch wieder ein Grund zur Freude.

Nun aber zum vorliegenden Heft: Wir haben dieses Mal die Medikamentenallergie zum Topicthema gemacht. Die wissenschaftliche Arbeitsgruppe „Arzneimittelallergie“ der GPA hat uns daraufhin so intensiv zugearbeitet, dass wir nicht alle Beiträge in dieser Ausgabe veröffentlichen können. In diesem Heft stellen wir Ihnen Epidemiologie (Lars Lange), Pathophysiologie (Benno Schnyder) und den ersten Teil der Diagnostik der Medikamentenallergie (Hagen Ott) vor. Weitere Beiträge werden in den folgenden Ausgaben erscheinen.

Medikamente ziehen sich auch wie ein roter Faden durch das Heft: Hier die Interaktionen am Beispiel von Klazid und Viani (Petra Högger), dort der Leserbrief zum Thema Umckaloabo (Wolfgang Kamin). Zum Lesen empfehle ich Ihnen auch die wichtigsten Passagen der neuen S2-Leitlinie „Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen“. Den vollständigen Text können Sie sich von der Homepage der GPA ([www.gpaev.de](http://www.gpaev.de)) herunterladen.

Ganz besonderer Dank gebührt den Ressortschriftleitern, die durch ihre Beiträge zur Pneumologie, Pädiatrischen Immunologie, Berufspolitik und Umweltmedizin auch dieses Heft wieder so abwechslungsreich gemacht haben.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen dieser Ausgabe.

Mit den besten Grüßen und Wünschen für ein spannendes Jahr 2010

Ihr

Ernst Rietschel

**newsletter der GPA**

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



## 3 Editorial

### Topic Medikamentenallergie

- 6 Epidemiologie der Medikamentenallergie
- 9 Pathomechanismen der Medikamentenallergie
- 12 Praktische Diagnostik der Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter  
Teil 1: Soforttyp-Reaktionen

### 15 Aktuelle Fragen an den Allergologen

Interaktionscheck Klacid®-Viani®: Nebenwirkungen durch Arzneimittelwechselwirkung?

### Leitlinie

### 18 Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen

Die für Pädiater relevanten Kapitel der neuen S2-Leitlinie

#### Pädiatrische Immunologie (11)

### 32 Erhöhtes Serum-IgE und Ekzem – eine allergische Erkrankung oder ein angeborener Immundefekt?

#### Der pneumologische Fall

### 37 Fernseher raubt den Atem

Trachearuptur bei einem zweijährigen Mädchen

### 39 Zur Wirksamkeit von Umckaloabo®

Leserbrief zum Beitrag „Wie wirksam ist Umckaloabo®?“ (Heft 2/2009)

### Berufspolitik

### 41 Versorgung asthmakrankter Kinder und Jugendlicher wurde verbessert

### Tagungen

### 44 Bericht von der 23. Jahrestagung der AGPAS

### 46 Einladung zum 4. Nahrungsmittelallergietag der WAPPA

### 46 Bücher

### Umweltmedizin

### 48 Mobilfunk und die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen

### 50 Magazin

### Elternratgeber

### 53 Katzenallergie

### 55 Termine

Das Titelbild dieser Ausgabe malte Anna-Franziska Reiling (13 Jahre) aus Kämpfelbach.

## IMPRESSUM

### Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 13. Jg./Nr. 1

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

**Verlag:** WURMS & PARTNER Public Relations GmbH, Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing, Web: www.wurms-pr.de. **Verlagsleitung:** Holger Wurms. Inhaber und Beteiligungsverhältnisse: Beteiligung (gem. § 8 Abs. 3 des Bayer. Pressegesetzes): Holger Wurms 98%, Ingeborg Wurms 2%.

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

**Ressortschriftleiter:** Dr. P. J. Fischer, 73525 Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Prof. Dr. J. Forster, St.-Josefskrankenhaus, 79104 Freiburg (Leitlinien); Dr. F. Friedrichs, 52072 Aachen (Berufspolitik); Prof. Dr. M. Kopp, UKSH Campus Lübeck, 23538 Lübeck (Fragen an den Allergologen); Dr. Th. Lob-Corzilius, Kinderhospital Osnabrück, 49082 Osnabrück (Umweltmedizin); Prof. Dr. J. Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, 26133 Oldenburg (Pädiatrische Pneumologie); Prof. Dr. V. Wahn, Charité Campus Virchow, Klinik m. S. Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, 13353 Berlin (Pädiatrische Immunologie)

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

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

**Bildnachweis:** privat (3, 15), B. Schnyder (10, 11), H. Ott (12, 13), Klinikum Oldenburg (38), IGES Institut/DAK (42), DMP Projektbüro Köln (43 u), G. Schauerte (43 o), W&P (44, 45), cc (49, 53, 54), Patzer PR (50), Astellas (52 o), Allergopharma (52 u)

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

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

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

**Druck:** Erdl Druck Medienhaus GmbH, 83308 Trostberg.

ISSN: 1435-4233

# Epidemiologie der Medikamentenallergie

Lars Lange, St.-Marien-Hospital Bonn, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin

Medikamentenallergien sind ein wichtiges und häufiges Thema in der Kinderheilkunde. In einer pädiatrischen Praxis oder Klinik stellen sich fast täglich Kinder vor, von denen berichtet wird, dass sie in der Vergangenheit auf ein Medikament allergisch reagiert hätten, oder die aktuell ein Exanthem während einer medikamentösen Therapie entwickeln.

Auf der anderen Seite erfolgen Vorstellungen in kinderallergologischen Ambulanzen zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Medikamentenallergie auffällig selten. Dies spiegelt eine große Unsicherheit im Umgang mit dem Thema wieder. Dieser Übersichtsartikel soll dazu dienen, aktuelle Informationen zur Häufigkeit einer Medikamentenallergie und zu deren Risikofaktoren darzustellen.

## Definition

Der Begriff Medikamentenallergie umfasst eine große Vielfalt an klinischen Bildern und immunologischen Mechanismen. Wichtig ist die Abgrenzung zu anderen unerwünschten Reaktionen auf Medikamente. Nach einer Einteilung der Weltgesundheitsorganisation WHO ist der Begriff Medikamentenallergie dann anzuwenden, wenn ein immunologischer Mechanismus, sei es IgE- oder T-Zell-vermittelt, gezeigt werden kann. Der umfassendere Begriff „Unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW) ist definiert als „schädliche und unbeabsichtigte Wirkung auf ein Medikament in einer Dosis, die normalerweise in der Behandlung eingesetzt wird.“ Die Reaktionen werden allgemein weiter in Typ-A- und Typ-B-Reaktionen un-

terteilt. Typ-A-Reaktionen sind häufig, dosisabhängig und vorhersagbar. Beispiele hierfür sind unter anderem eine Tachykardie nach Inhalation von Betamimetika oder die Entwicklung von Erbrechen nach der Gabe von Erythromycin. Ihr Auftreten ist u. a. abhängig vom Reifegrad und der Funktion der Metabolisierungssysteme sowie von der individuellen enzymatischen Ausstattung. Demnach ist hier ein höheres Risiko bei kleineren Kindern anzunehmen. Typ-B-Reaktionen umfassen seltene, nicht-dosisabhängige und unvorhersehbare Reaktionen. Hierunter fallen auch die allergischen Reaktionen. Sie machen 10 bis 30 Prozent aller UAW aus.

## Daten zur Häufigkeit

Die Informationen zur Häufigkeit von Medikamentenallergien bei Kindern sind spärlich. Da die Verordnungsgewohnheiten und der Zugang zu verschiedenen Medikamenten von Land zu Land variieren, sind die Erkrankungsraten im internationalen Vergleich unterschiedlich. Generell ist die Rate an UAW bei hospitalisierten Patienten höher als bei ambulant behandelten. Sie liegt je nach untersuchtem Kollektiv zwischen 1,6 und 16,8 Prozent bei stationär behandelten und zwischen 0,7 und 7,3 Prozent bei ambulant behandelten Patienten. Schwere allergische Reaktionen auf Medikamente im Sinne einer Anaphylaxie oder einer schweren kutanen Reaktion wie dem Stevens-Johnson-Syndrom, der toxischen epidermalen Nekrolyse oder dem DRESS-Syndrom sind besonders im Kindesalter sehr selten. Betrachtet man nur die Anaphylaxie, sind Medi-

kamente bei erwachsenen Patienten in Deutschland nach den Insektenstichen die zweithäufigsten Auslöser.

Eine repräsentative Untersuchung zu Verordnungsverhalten und beobachteten UAW wurde 1996 in mehreren Kinderarztpraxen in Brandenburg durchgeführt. Die Autoren kalkulierten eine Rate von 0,3 Prozent UAW pro Verordnung oder 0,9 Prozent pro behandeltem Kind, gemittelt über alle verordneten Substanzklassen. Häufigste Auslöser einer Reaktion waren mit 48 Prozent Antibiotika, gefolgt von Impfstoffen und Medikamenten für Atemwegserkrankungen. 50 Prozent der Reaktionen auf Antibiotika waren Ausschläge, 36 Prozent Störungen des Gastrointestinaltraktes.

Eine ähnliche Untersuchung in den USA fokussierte sich auf Ausschläge unter antibiotischer Therapie. 7,3 Prozent der Kinder, die mit Antibiotika behandelt waren, entwickelten einen Ausschlag im Laufe der Behandlung. Die Substanz, die am häufigsten zu Ausschlag führte, war Cefaclor. Ein Therapiezyklus hiermit führte bei 12,3 Prozent der Kinder zu einem Exanthem, danach folgten Sulfonamide mit 8,5, Penicilline mit 7,4 und andere Cephalosporine mit 2,6 Prozent. Erwähnenswert war auch die Rate an Serum-Krankheitsähnlicher allergischer Reaktion auf Cefaclor mit 1,9 Prozent der behandelten Patienten. Dieses Krankheitsbild geht zusätzlich zum Ausschlag mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Fieber und Gelenkschwellungen einher. Das gehäufte Auftreten dieser Erkrankung unter Cefaclor-Therapie wurde wiederholt beschrieben.



In einer eigenen Untersuchung an der Universitätskinderklinik in Köln befragten wir über 1.400 Eltern, die ihre Kinder in der Notaufnahme der Klinik vorstellten, mit Hilfe eines Fragebogens zum Thema Medikamentenallergie. 7,5 Prozent gaben an, dass das Kind schon einmal allergisch auf ein Medikament reagiert habe. Bei der weiteren Analyse der gegebenen Informationen zum klinischen Bild der stattgehabten Reaktion zeigte sich, dass nur 56 Prozent dieser Reaktionen überhaupt mit einem immunologischen Mechanismus vereinbar waren. Bei den anderen handelte es sich eindeutig um Typ-A-Reaktionen.

In der Analyse der Altersverteilung konnten wir feststellen, dass die unerwünschten Reaktionen bei jüngeren Kindern unter vier Jahren häufiger auftraten. Wenn man jedoch nur die Reaktionen betrachtete, deren klinisches Bild mit einer Allergie vereinbar war, nivellierte sich der Unterschied. Dies bestätigt, dass bei kleineren Kindern das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen höher liegt, da häufiger ein off-label-Gebrauch erfolgt und sich die Metabolisierungskapazitäten unterscheiden. Das Risiko einer immunologischen Reaktion ist vom Alter nicht wesentlich beeinflusst.

Die von den Eltern beschriebenen Reaktionen wurden in 85 Prozent der Fälle durch Antibiotika ausgelöst. Hauptauslöser in dieser Gruppe waren Aminopenicilline mit 33 Prozent, gefolgt von anderen Penicillinen mit 30, Cefaclor mit 12, Makroliden mit 8 und anderen Cephalosporinen mit 5 Prozent. Neben Antibiotika wurden zu fast gleichen Teilen nicht-steroidale Antiphlogistika, Kontrastmittel, Mukolytika und Impfungen genannt. Nur sechs Reaktionen waren schwer, d. h. sie führten zur Hospitalisierung; davon waren zwei anaphylaktische Reaktionen. Nur 22 Prozent der Reaktionen traten am ersten Behandlungstag auf. Alle weiteren waren Spätreaktionen als Hinweis auf ein T-Zell-vermitteltes Geschehen.

Besonders bemerkenswert war, dass immerhin 44 Prozent der Eltern in ihrer Einschätzung hinsichtlich der vermuteten Medikamentenallergie falsch lagen und eine Allergie ohne weitere Diagnostik al-

lein anhand einer rudimentären Anamnese ausgeschlossen werden konnte. Dies weist auf eine mangelhafte Kommunikation zwischen Eltern und betreuendem Arzt hin. Die Angabe einer Medikamentenallergie durch die Eltern sollte immer hinterfragt werden. Selbst wenn ein allergologischer Pathomechanismus möglich scheint, kann dieser bei weitergehender Diagnostik in den meisten Fällen ausgeschlossen werden. In unserer Studie stellten sich nur vier der befragten Patienten zur Durchführung weiterer Diagnostik vor. Bei zweien konnte mittels Hauttestung und Provokation eine Allergie ausgeschlossen werden.

Eine ähnliche Studie in Portugal ging noch einen Schritt weiter, indem die Kinder, bei denen der Verdacht auf eine Medikamentenallergie geäußert wurde, konsequent nachuntersucht wurden. Initial gaben 10 Prozent der Eltern an, ihr Kind habe schon einmal unerwünscht auf ein Medikament reagiert, 6 Prozent erklärten, es läge eine Medikamentenallergie vor. 90 Prozent der Kinder mit dem Verdacht auf eine Allergie wurden weiter untersucht. In 45 Prozent der Fälle war es den Kollegen möglich, die Allergie allein anhand einer detaillierten Anamneseerhebung auszuschließen. Die weitere Diagnostik umfasste Hauttests und Provokationstestungen. Letztlich konnte bei 94 Prozent der Patienten eine Allergie ausgeschlossen werden.

Dieser Ausschluss einer Allergie ist auch vor dem sozioökonomischen Hintergrund wichtig. Die Kosten der antibiotischen Therapie betragen in einer Untersuchung an Erwachsenen in Dänemark 119 Euro bei nicht penicillin-allergischen Patienten und 239 Euro bei penicillin-allergischen Patienten.

### Risikofaktoren einer Medikamentenallergie

Eine klassische Atopieanamnese ist kein Risiko für die Entwicklung einer Medikamentenallergie. Nur ganz vereinzelt finden sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei positiver Familienanamnese. Diese Studien gründeten sich jedoch nur auf Fragebogen-Antworten, so dass von

einer veränderten Wahrnehmung der befragten Eltern ausgegangen werden kann, wenn diese selber betroffen sind.

Die genetische Ausstattung eines Individuums sowie dessen ethnischer Hintergrund haben jedoch einen Einfluss auf die Metabolisierung der Medikamente und damit auf entstehende Reaktionen. Am Beispiel des Abacavir konnte in den letzten Jahren ein klarer Zusammenhang zwischen einzelnen HLA-Typen und dem Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt werden.

Das Risiko für die Entwicklung einer Allergie ist dann erhöht, wenn die Medikamente parenteral oder kutan verabreicht werden. Es wird ebenfalls durch repetitive Gaben erhöht.

Einige Erkrankungen führen zu einer erhöhten Rate an allergischen Reaktionen auf Medikamente durch eine Stimulation des Immunsystems. Dies gilt für Autoimmunerkrankungen und Infektionen mit dem HI-Virus sowie Viren der Herpes-Familie (HHV 6, EBV etc.).

### Fazit

Zusammenfassend sind allergische Reaktionen auf Medikamente häufige Phänomene. Die wesentlichen Auslöser im Kindesalter sind Antibiotika, gefolgt von nicht-steroidalen Antiphlogistika. Schwere Reaktionen sind selten. Der Großteil der in Deutschland bei Kindern beobachteten Reaktionen sind Exantheme als Spätreaktionen während einer antibiotischen Therapie. Eltern nehmen aber auch andere unerwünschte Reaktionen auf ein Medikament als allergische Reaktion war. Die Aufgabe des Kinderarztes ist es, diese Reaktionen zu thematisieren und bei Bedarf eine allergologische Diagnostik einzuleiten. Nach durchgeführter Diagnostik lässt sich eine Allergie in der weit überwiegenden Zahl der Patienten ausschließen.

*Dr. med. Lars Lange  
St.-Marien-Hospital  
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin  
Robert-Koch-Str.1, 53115 Bonn  
E-Mail: Lars.Lange@marien-hospital-bonn.de*

## Literatur

- [1] Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C: The prevalence of suspected and challenge-verified Penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 357–62.
- [2] Cars O, Molstad S, Melander A: Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851–53.
- [3] Cetinkaya F, Cag Y: Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Ped Allergy Immunol* 2004; 15: 278–280.
- [4] de Shazo RD, Kemp SF: Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1997; 278: 1895–1906.
- [5] Edwards A, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
- [6] Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M: Adverse drug reactions and off-label drug use in pediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 665–70.
- [7] Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL: Antibiotic rashes in children. *Arch Dermatol* 2000; 136: 849–54.
- [8] Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M: Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77–83.
- [9] Johansson S, Bieber T, Dahl R et al.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–836.
- [10] Lange L, van Koningsbruggen S, Rietschel E: Questionnaire-based survey of life-time prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Ped Allergy Immunol* 2008; 19: 634–638.
- [11] Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J: Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006; 118: 555–562.
- [12] Lewis MA, Kuhl-Habich D, von Rosen J: Drug use and adverse event monitoring in German children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 507–12.
- [13] Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L: Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000; 355: 1613–14.
- [14] Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, Gedik Y: Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Ped Allergy Immunol* 2008; 19: 82–85.
- [15] Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J, Scheinmann P: Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007; 62: 42–46.
- [16] Rebello Gomes ER, Demoly P: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309–16.
- [17] Rebello Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P: Drug allergy Claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2007; 38: 191–198.
- [18] Sanchez E, Torres MJ, Mayorga C, Reche M, Padial A, Romano A, Blanca M: Adverse drug reactions with an immunological basis: from clinical practice to basic research. *Allergy* 2002; 57: 41–44.
- [19] Sanz E, Boada J: Adverse drug reactions in pediatric outpatients. *Int J Clin Pharm Res* 1987; 7: 169–72.
- [20] Van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH: Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 703–8.
- [21] WHO: International drug monitoring: the role of national centers. *Tech Rep Ser WHO* 1972, no 498.
- [22] Whyte J, Greenan E: Drug usage and adverse drug reactions in pediatric patients. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 767–75.

# Pathomechanismen der Medikamentenallergie

Benno Schnyder, Inselspital, Universität Bern, Klinik und Polikliniken für Rheumatologie und klinische Immunologie/Allergologie

## Unerwünschte Medikamentenwirkungen und Medikamentenallergien

Unerwünschte Medikamentenwirkungen sind häufig. Sie werden etwa bei 20 Prozent der Spital-Patienten beobachtet [1]. Sie können mit einer neu auftretenden Krankheit oder einer Verschlechterung der Grundkrankheit verwechselt werden. Für die Weiterbehandlung ist es oft wichtig, dass der zugrunde liegende Pathomechanismus identifiziert wird. Unerwünschte Medikamentenwirkungen können wie folgt unterteilt werden [2]:

- Typ-A-Reaktionen, die durch pharmakologische oder toxische Eigenschaften bedingt sind und bei allen Individuen vorkommen können. Etwa 80 Prozent aller unerwünschten Medikamentenwirkungen sind Typ-A-Reaktionen.
- Typ-B-Reaktionen (so genannte Hypersensitivitätsreaktionen), die nur bei Individuen mit bestimmter Prädisposition auftreten und daher kaum vorhersehbar sind. Darunter fallen sowohl die sog. idiosynkratischen Reaktionen z. B. infolge eines genetischen Defektes wie auch spezifische Immunreaktionen.

Medikamentenallergien sind diejenigen Hypersensitivitätsreaktionen respektive Typ-B-Reaktionen, die durch eine spezifische Immunantwort hervorgerufen werden.

## Wie kann das Immunsystem mit Medikamenten sensibilisiert werden?

Bei einer Sensibilisierung mit einem bestimmten Medikament werden medikamentenspezifische naive Lymphozyten zum ersten Mal stimuliert (primäre Stimulation), reifen dann aus und vermehren

sich (klonale Expansion). Davon können T-Zellen allein oder zusammen mit B-Zellen betroffen sein. In der Regel dauert eine Sensibilisierung einige wenige Tage und verläuft klinisch stumm.

**T-Zell-Sensibilisierung:**

Von außen zugeführte Proteinantigene werden in der Regel von antigenpräsentierenden Zellen (APC) aufgenommen, prozessiert und als Oligopeptide auf dem „Major Histocompatibility Complex“ (MHC) präsentiert. Die meisten Medikamente sind nicht Proteine, sondern relativ kleine Moleküle. Bei einer Sensibilisierung werden sie oder ihre Stoffwechselprodukte als so genannte Haptene an ein Trägerprotein (Carrier) gebunden. Dieses veränderte Protein (Hapten-Carrier-Komplex) wird von APC aufgenommen, zu einem modifizierten Peptid prozessiert und nach dem Transport in lokal drainierenden Lymphknoten präsentiert (Abb. 1). Dort wird dann der Medikament-Peptid-MHC-Komplex von naiven T-Zellen mit entsprechender T-Zell-Rezeptoren (TCR)-Spezifität erkannt [3, 4].

**Antikörper-Sensibilisierung**

Medikamente können als Hapten-Carrier-Komplexe unter Umständen nicht nur von T-Zellen, sondern auch von B-Zellen mit entsprechenden B-Zell-Rezeptoren erkannt werden. Dies führt zu einer Stimulation medikamenten-spezifischer B-Zellen, die mit T-Zell-Hilfe proliferieren und zu Plasmazellen differenzieren können. Je nach Zytokin-Milieu werden dann medikamenten-spezifische Antikörper vom IgE- oder IgM- respektive IgG-Typ gebildet.

**Kreuzreaktivität**

Allergische Reaktionen mit Medikamenten sind auch bei Patienten möglich, die noch nie Kontakt mit dem auslösenden Medikament hatten und somit nicht über den oben beschriebenen Weg sensibilisiert wurden. Dies kann am besten mit Kreuzreaktionen erklärt werden. So konnten bei Patienten mit Cetuximab-induzierter Anaphylaxie Galactose-alpha-1,3-Galactose-spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden, die

bereits vor der ersten Cetuximab-Behandlung vorhanden waren. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine Kreuzreaktion mit einer Struktur der ABO-Blutgruppe [5]. Auch bei Patienten mit Reaktionen auf Muskelrelaxantien wurden vorbestehende Antikörper nachgewiesen (wahrscheinlich Kreuzreaktion mit Pholcodin [6]).

**Effektorphase:  
Wie kommt es nach der Sensibilisierung  
bei erneutem Kontakt zu klinischen  
Symptomen?**

Verschiedene Reaktionsformen in der Effektorphase bei Medikamentenallergien können nach Coombs und Gell eingeteilt werden. Die meisten Medikamentenallergien sind entweder IgE-vermittelt oder T-Zell-vermittelt. IgG-Antikörper-vermittelte Medikamentenallergien sind dagegen selten.

**Typ I**

Typ-I-Reaktionen sind IgE-vermittelte Medikamentenallergien. Ist ein Medikament oder sein Metabolit mehrfach an ein Trägerprotein gebunden, kann es spezifische IgE-Antikörper vernetzen (Cross-Linking). Antikörper, die an die Zellmembran von Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden sind, lösen damit eine Degranulation dieser Zellen aus [7]. Klinisch manifestieren sich IgE-vermittelte Medikamentenallergien meistens als Soforttypreaktion innerhalb einer Stunde nach Exposition mit Urtikaria und/oder Anaphylaxie.

**Typ II**

IgG-Antikörper erkennen zellgebundene Medikamente, weshalb diese durch Makrophagen oder NK-Zellen lysiert wer-

den (z. B. Thrombopenien oder Hämolyse).

**Typ III**

IgG- oder IgM-Antikörper binden an multivalente Medikamenten-Antigene, so dass es zu Komplex-Formierungen kommt (z. B. Serumkrankheit).

**Typ IV**

Typ-IV-Reaktionen sind T-Zell-vermittelt. Bei einem erneuten Kontakt kann das Medikament (oder sein Metabolit) wieder als Hapten-Carrier-Komplex in prozessierter Form auf APC präsentiert werden. Bei Erkennung durch gereifte T-Zellen kommt es zur Auslösung einer Entzündung (Abb. 1). Derartige Reaktionen sind gemäß Hapten-Konzept vor allem an der Stelle des erneuten Kontaktes zu erwarten und für Hautkontakt-Allergien recht gut dokumentiert [8, 9]. Bei oral aufgenommenen Medikamenten ist die primäre Kontaktstelle der Gastrointestinaltrakt und bei Haptenbildung durch Metabolisierung die Leber. Dementsprechend wären überwiegend gastrointestinale oder hepatische Reaktionen zu erwarten.

Klinisch stehen aber auch bei oraler respektive systemischer Gabe meistens Hautmanifestationen im Vordergrund. Mögliche Erklärung dafür sind pharmakologische Interaktionen mit Immunzellen (p-i-Konzept [10]): Medikamente sind meist kleinstmolekular und so konzipiert,

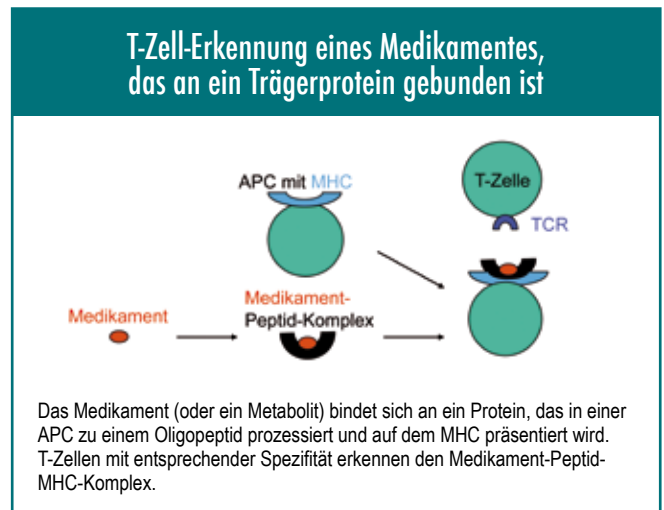
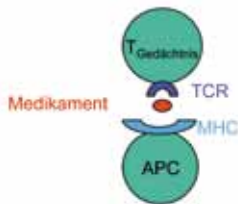


Abb. 1. APC = Antigen präsentierende Zelle; MHC = Major Histocompatibility Complex; TCR = T-Zell-Rezeptor

## Stimulation einer spezifischen T-Zelle durch direkte Interaktion mit einem Medikament (p-i-Konzept)



T-Gedächtnis-Zellen mit entsprechender Spezifität können durch eine Interaktion von Medikament und einem passenden MHC-Molekül direkt (und ohne Bindung an einen Träger) stimuliert werden.

Abb. 2. APC = Antigen präsenterende Zelle; MHC = Major Histocompatibility Complex; TCR = T-Zell-Rezeptor

dass sie mit biologischen Rezeptoren interagieren und diese stimulieren oder blockieren. Angesichts des großen Immunrepertoires kann angenommen werden, dass es T-Zell-Rezeptoren gibt, die mit einem bestimmten Medikament direkt (und ohne Bindung an einen Träger) interagieren können (Abb. 2). Tatsächlich zeigen experimentelle Daten, dass Medikamente mit entsprechend sensibilisierten T-Zell-Rezeptoren und MHC-Molekülen ohne fixe Bindung interagieren und dass so gereifte T-Zellen stimuliert werden können [11, 12]. Ein Großteil der gereiften Gedächtnis-T-Zellen befindet sich quasi als Sentinel-T-Zellen in der Haut, wo auch APC in hoher Dichte vorkommen [13, 14]. Da sich die meisten Medikamente bei oraler respektive systemischer Aufnahme in alle Gewebe und damit auch in die Haut verteilen, können Reaktionen der Haut mit dem p-i-Konzept auch bei systemischer Gabe gut erklärt werden.

T-Zell-vermittelte Medikamentenallergien führen typischerweise zu einer verzögerten Reaktion nach drei Tagen oder später. Bei ausgeprägter Sensibilisierung können sie aber schon nach wenigen Stunden auftreten. Typisch sind makulöse oder makulo-papulöse Exantheme, doch sind eine Vielzahl verschiedener anderer klinischer Manifestationen und selten auch lebensbedrohliche Reaktionen möglich. Aufgrund des Zytokinmusters

können Typ-IV-Reaktionen noch weiter unterteilt werden [10], wobei auch Mischbilder vorkommen:

- Typ IV a: mit TH1-Zytokinmuster, das zu einer Makrophagenaktivierung führt (z. B. Tuberkulin-Hauttestreaktion).
- Typ IV b: mit TH2-Zytokinmuster und Eosinophilenaktivierung (makulopapulöses Exanthem mit Eosinophilie).
- Typ IV c: mit Aktivierung zytotoxischer T-Zellen (z. B. bullöses Exanthem, Hepatitis).
- Typ IV d: mit Neutrophilenaktivierung (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

## Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Medikamente und/oder ihre Metaboliten können als Hapten-Carrier-Komplexe von T-Zellen und unter Umständen auch von B-Zellen erkannt werden und zu einer Sensibilisierung führen. In der neueren Literatur gibt es vermehrt Hinweise, dass auch Kreuzreaktionen mit anderen Proteinen und/oder Xenobiotika vorkommen. Dies bedeutet, dass allergische Re-

aktionen nicht ausschließlich nur bei vorangehendem Kontakt respektive nach vorangehender Sensibilisierung durch das auslösende Medikament auftreten können, sondern dass allergische Reaktionen auch bei erstmaligem Kontakt mit einem Medikament möglich sind. Häufigste Mechanismen in der Effektorphase sind IgE-vermittelte oder T-Zell-vermittelte Reaktionen. Diese können nicht nur durch Hapten-Carrier-Komplexe, sondern auch durch direkte Interaktionen ausgelöst werden (p-i-Konzept). Allergien sind daher auch bei kleinemolekularen Medikamenten möglich, die nicht metabolisiert werden und keine Hapten-Carrier-Komplexe bilden.

Dr. med. Benno Schnyder  
 Inselspital, Universität Bern  
 Allergiepoliklinik, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie/  
 Allergologie  
 3010 Bern, Schweiz  
 E-Mail: benno.schnyder@insel.ch

## Literatur

- [1] Gomes ER, Demoly P: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5, 309–316
- [2] Rawlins M, Thompson W: Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. *Text-book of adverse drug reactions*. New York: Oxford Press 1991: 18–45
- [3] Riley R, Leeder J: In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Immunol* 1995; 99 (1):1–6
- [4] Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK: Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf* 2000; 23(6): 483–507
- [5] Chung CH, Mirakhor B, Chan E. et al.: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008 Mar 13; 358 (11): 1109–1117
- [6] Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H: Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007 Dec; 62 (12): 1445–50
- [7] Kamyashi T, Koretzky G: Proximal signaling events in FcεRI-mediated mast cell activation. *JACI* 2007; 544–552
- [8] Corbachev AV, Fairchild RL: Induction and regulation of T-cell priming for contact hypersensitivity. *Crit Rev Immunol* 2001; 21 (5): 451–472
- [9] Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C et al. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol* 2003; 120 (4): 641–647
- [10] Pichler WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 21; 139 (8): 683–93
- [11] Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ: Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha-beta T cell clones. *J Clin Invest* 1997; 10 (1): 136–141
- [12] Zanni MP, von Greyserz S, Schnyder B et al.: HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes. *J Clin Invest* 1998; 102 (8): 1591–1598
- [13] Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al.: The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006; 176 (7): 4431–4439
- [14] Schaeferli P, Moser B: Chemokines: control of primary and memory T-cell traffic. *Immunol Res* 2005; 31 (1): 57–74

# Praktische Diagnostik der Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter

## Teil 1: Soforttyp-Reaktionen

Hagen Ott<sup>1,4</sup>, Antje Schuster<sup>2</sup>, Bodo Niggemann<sup>3</sup>, Peter H. Höger<sup>4</sup>, Lars Lange<sup>5</sup> für die AG Medikamentenallergie

<sup>1</sup> Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Aachen, <sup>2</sup> Klinik für Kinderkardiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, <sup>3</sup> Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, DRK Kliniken Westend, Berlin, <sup>4</sup> Abteilung für Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, KKH Wilhelmstift, Hamburg, <sup>5</sup> Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, St.-Marien-Hospital, Bonn

### Einleitung

Bei anamnestischem Verdacht auf eine immunologische Arzneimittelreaktion ist gemäß aktueller Empfehlung des European Network for Drug Allergy (ENDA) und nach Auffassung der Arbeitsgemeinschaft Medikamentenallergie der GPA auch im Kindes- und Jugendalter eine stringente allergologische Diagnostik indiziert. Einerseits gilt es, eine unnötige Karenz und die Behandlung mit potenziell wirkungsärmeren oder teureren Alternativpräparaten zu verhindern. Andererseits müssen insbesondere Patienten mit anamnestisch schwerer Arzneimittelreaktion vor dem Risiko einer erneuten Exposition auch gegenüber kreuzreaktiven Substanzen bewahrt werden [1].

In einer zweiteiligen Serie soll nun in der Pädiatrischen Allergologie der aktuelle Stand der Diagnostik bei Medikamentenallergie beschrieben werden, aufgeteilt in die Diagnostik der IgE-medierten Soforttypreaktionen und die der zellulär vermittelten Spättypreaktionen.



Abb. 1: Am 5. Behandlungstag etwa eine Stunde nach Einnahme von Klarithromycin aufgetretene akute Urtikaria.

### Anamnese

Unabhängig vom vermuteten Reaktionstyp stellt eine ausführliche Anamnese die Basis jeder zielführenden Medikamentenallergie-Diagnostik dar und sollte mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben werden. Hierzu steht die kürzlich publizierte, deutschsprachige Version des „ENDA-Questionnaire on Drug Hypersensitivity“ zur Verfügung, der u. a. folgende Parameter strukturiert erfasst [2]:

- ärztliche Vordokumentation (z. B. Anästhesie-/Notfallprotokolle, Allergiepass),
- kutane Reaktionen (z. B. Urtikaria [Abb.



Abb. 2: Makulöses Exanthem nach Einnahme von Amoxicillin, Beginn am dritten Behandlungstag.

- 1], makulöses Exanthem [Abb. 2]),
- extrakutane Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Kreislaufdysregulation),
- Zeitpunkt des ersten Auftretens (z. B. erster Behandlungstag),
- Intervall nach Medikamenteneinnahme (z. B. nach 30 Minuten),
- Reaktionsverlauf (z. B. Persistenz nach Umstellung auf Alternativpräparat),
- bisherige Diagnostik (z. B. Hauttestungen, spezifisches IgE, Expositionstestungen),
- allergische Reaktion oder Toleranz nach erneuter Einnahme.

### Hauttestungen

Ergibt die strukturierte Anamnese deutliche Hinweise auf eine Medikamentenallergie vom Soforttyp, sind zur weiterführenden Diagnostik allergologische Hauttestungen indiziert. Aufgrund einer rasch abnehmenden Sensitivität sollten diese innerhalb von sechs Monaten, nicht aber vor Ablauf der ersten vier Wochen nach der eigentlichen Arzneimittelreaktion erfolgen. Zudem

### Nicht-irritative Pricktest- und Intrakutantest-Konzentrationen ausgewählter Betalaktam-Antibiotika (modifiziert nach [5])

Medikamentenallergen (i.v.-Lösung)	Pricktestung [mg/ml]	Intrakutantestung [Verdünnung]
Amoxicillin	50	1:10
Piperacillin/Tazobactam	225	1:50
Benzylpenicilloyl (PPL)	0,004	1:10, pur <sup>a</sup>
Minor Determinant Mixture (MDM)	0,5	1:100, 1:10, pur <sup>a</sup>
Cefuroxim	75	1:10
Cefepime	20	1:10
Ceftazidim	100	1:10
Imipenem	12,5	1:10
Meropenem	12,5	1:10
Cefaclor <sup>b</sup>	125	–
Cefadroxil <sup>b</sup>	125	–

<sup>a</sup> Herstellerempfehlung: titrierte Intrakutantestung unabhängig von Anamnese  
<sup>b</sup> Cefadroxil, Cefaclor: jeweils keine i.v.-Lösung verfügbar

Tab. 1

können Prick- und insbesondere Intrakutantestungen mit Arzneimitteln in seltenen Fällen schwere Soforttypreaktionen induzieren [3]. Risikopatienten wie Säuglinge und Kleinkinder mit Arzneimittel-Anaphylaxie sollten daher in pädiatrisch-allergologischen Schwerpunktpraxen bzw. Ambulanzen untersucht werden, in denen eine adäquate Notfalltherapie sichergestellt ist.

Zur Pricktestung werden das mutmaßlich auslösende Medikament sowie kreuzallergene Wirkstoffe in löslicher Form eingesetzt. Optimalerweise erfolgt die Pricktestung mit dem nativen, zuvor tatsächlich eingesetzten Medikament (inkl. Zusatzstoffen) sowie – bei positiver Reaktion – mit dem angeschuldigten Wirkstoff in Reinsubstanz. Bei Testsubstanzen mit histaminliberierender Wirkung (z. B. Opiaten, Muskelrelaxanzien, Narkotika) sowie bei anamnestisch schwerer Arzneimittelreaktion ist eine sequenzielle Testung in abnehmender Verdünnung (z. B. 1:1000, 1:100, 1:10) zu empfehlen.

Nur bei negativem Pricktest kann zur Steigerung der diagnostischen Sensitivität nach individueller Abwägung eine

mit einem Durchmesser von jeweils ca. 3 mm erzeugt. Bei Ablesung nach 15 Minuten wird dann von einer positiven Reaktion ausgegangen, wenn die resultierende Quaddel mindestens 3 mm größer ist als diejenige der Negativkontrolle und eine erythematöse Umgebungreaktion zu beobachten ist [4]. Zur Vermeidung falsch positiver Resultate sind nicht-irritative, aber immunogene Testkonzentrationen zu wählen, die bisher lediglich für Betalaktam-Antibiotika (Tab. 1) sowie wenige Non-Betalaktam-Antibiotika (Tab. 2) beschrieben wurden [1, 5]. Die EAACI empfiehlt zur diagnostischen Abklärung bei V. a. eine Betalaktam-Allergie die Hautpricktestung bzw. Intrakutantests mit folgenden Haptenen: Penicillin-Majordeterminante Penicilloyl-Polylysin (PPL), „minor determinant mixture“ (MDM), Amoxicillin, Ampicillin und Cephalosporine (z. B. Cefaclor, Cefuroxim) [1, 6–8]. Klinisch evaluierte MDM- und PPL-Testlösungen können über einen spanischen Hersteller bezogen werden ([www.diater.com](http://www.diater.com)).

Auch wenn für das Kindes- und Jugendalter noch keine ausreichenden Da-

### Nicht-irritative Pricktest- und Intrakutantest-Konzentrationen ausgewählter Non-Betalaktam-Antibiotika (modifiziert nach [5])

Medikamentenallergen (i.v.-Lösung)	Pricktestung [mg/ml]	Intrakutantestung [Verdünnung]
Azithromycin	100	1:10.000
Erythromycin	50	1:1.000
Clindamycin	150	1:10
Tobramycin	80	1:10
Vancomycin	50	1:10.000

Tab. 2

Intrakutantestung erfolgen. Hierbei werden durch Injektion von 0,02–0,03 ml der Testlösung und einer Negativkontrolle (NaCl 0,9%) zunächst intradermale Quaddeln

ten zu wichtigen Testgütekriterien vorliegen, sind positive Prick- oder Intrakutantestreaktionen ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen einer Medikamentenallergie. So wurden bei bis zu 70 Prozent pädiatrischer Patienten mit Cephalosporinallergie positive Pricktestreaktionen beobachtet [9]. Im gleichen Sinne machen negative Hauttestbefunde eine IgE-vermittelte Medikamentenallergie unwahrscheinlich, schließen diese jedoch aufgrund negativer Vorhersagewerte von maximal ca. 90 Prozent nicht mit ausreichender Sicherheit aus [1].

### In-vitro-Diagnostik

Immunologische Laboruntersuchungen stellen eine wertvolle Ergänzung der Medikamentenallergie-Diagnostik dar und werden, soweit entsprechende Testreagenzien zur Verfügung stehen, gleichzeitig mit den Hauttestungen durchgeführt. Nur bei Kindern mit Z. n. schwerer Anaphylaxie sollten primär alle Möglichkeiten der In-vitro-Diagnostik ausgeschöpft werden, bevor In-vivo-Untersuchungen mit potenziellen Auslösern erfolgen.

Der serologische Nachweis arzneimittel-spezifischer IgE-Antikörper kann mit gut standardisierten Fluoreszenzimmunoassays (z. B. ImmunoCAP, Phadia, Freiburg) geführt werden, für die allerdings nur wenige Testsubstanzen kommerziell verfügbar sind (Tab. 3). Die Ergebnisse der bisher publizierten klinischen Studien, die überwiegend Kinder und Erwachse-

**Derzeit für den serologischen Nachweis spezifischer IgE-Antikörper verfügbare Medikamentenallergene (ImmunoCAP, Phadia, Freiburg)**

Arzneimittelgruppe	Wirkstoff	Code
Betalaktam-Antibiotika	Penicilloyl G	c1
	Penicilloyl V	c2
	Amoxicilloyl	c6
	Ampicilloyl	c5
	Cefaclor	c7
Hormone	Insulin (Schwein)	c70
	Insulin (Rind)	c71
	Insulin (human)	c73
	ACTH	Rc206
Sonstige	Suxamethonium	c202
	Chlorhexidin	c8
	Tetanustoxoid	Rc208
	Protamin	Rc207

Tab. 3

ne mit Betalaktam-Allergie eingeschlossen, weisen auf eine eingeschränkte Test-Sensitivität (ca. 40–75%) bei guter Spezifität (80–100%) hin [10–12]. Falsch positive Befunde werden unserer Erfahrung nach selbst bei Patienten mit stark erhöhten Gesamt-IgE-Serumspiegeln nicht beobachtet.

In den vergangenen Jahren wurden zusätzlich zelluläre Testverfahren zum Nachweis einer medikamenten-spezifischen Soforttypsensibilisierung untersucht. Insbesondere Basophilenaktivierungstests (BAT), die auf der durchflusszytometrischen Erfassung des Oberflächenmarkers CD63 beruhen, erreichten in ersten klinischen Untersuchungen eine sehr gute diagnostische Spezifität (91–100%), während sich bei stark variierender Sensitivität (36–92%) keine Korrelation der Basophilenaktivierung mit dem klinischen Schweregrad der Arzneimittelreaktion etablieren ließ. Bereits heute wird diese Untersuchungsmethode in einigen Zentren zur Abklärung perioperativer Anaphylaxien (Muskelrelaxanzien, Narkotika, Opiate) sowie bei nicht konklusiver Routinediagnostik auch im Falle anderer Arzneimittelreaktionen verwendet. Dennoch sollte der BAT derzeit nicht isoliert, sondern ausschließlich komplementär zu

etablierten Testverfahren im Kontext klinischer Studien eingesetzt werden [13–15].

**Provokationstestungen**

Als diagnostischer Goldstandard erfolgen doppelblind plazebo-kontrollierte Provokationstestungen bei Kindern und Jugendlichen mit vermuteter Medikamentenallergie unter folgenden Indikationen:

- zum Ausschluss oder Nachweis einer Medikamentenallergie bei negativen bzw. nicht eindeutigen allergologischen Vorbefunden,
- zum Ausschluss oder Nachweis einer Kreuzreagibilität gegenüber chemisch verwandten Ausweichpräparaten (z. B. Cephalosporine bei Penicillinallergie),
- zum Ausschluss oder Nachweis einer Allergie gegen chemisch nicht verwandte Ausweichpräparate (nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Verdacht auf ein „multiple drug allergy syndrome“).

Patienten mit anamnestisch lebensbedrohlicher Anaphylaxie werden in der Regel keiner Provokationstestung mit dem inkriminierten Auslöser unterzogen. Ebenso stellen nicht IgE-vermittelte immunologische Reaktionen (z. B. Vaskulitis, Granulozytopenie) oder schwere Begleiterkrankungen absolute Kontraindikationen dar. Nach ausführlicher Aufklärung über die Durchführung (Testsubstanzen, Plazebo, Aufenthaltsdauer, Monitoring, Notfalltherapie) und potenzielle Risiken (Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe, Kreislaufdepression, allergischer Schock) einer Medikamentenprovokation muss zunächst das schriftliche Einverständnis der Eltern eingeholt werden. Die anschließende Provokationstestung sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad der initialen Arzneimittelreaktion unter ambulanten, tagesklinischen oder stationären Bedingungen in pädiatrisch-allergologischen Zentren mit intensivmedizinischem Standby stattfinden.

Auch wenn Provokationstestungen prinzipiell mit parenteralen Präparaten erfolgen können, wird die orale Route

aufgrund der langsameren Resorption mit entsprechend größerem therapeutischem Fenster bevorzugt. Das jeweilige Medikament sollte optimalerweise in Form des zuvor eingenommenen Präparates, verblindet in einer Kapsel, nach einem standardisierten Provokationschema dargereicht werden. Ausgehend von einer sehr niedrigen Startdosis (1:1000 bis 1:10.000 der therapeutischen Einmaldosis) wird die Testsubstanz im Abstand von jeweils 30 Minuten in ansteigenden Titrationsstufen appliziert, bis erste klinische Symptome auftreten oder die therapeutische Einmaldosis symptomfrei vertragen wird. Im Falle einer positiven Provokation muss der Patient mit einem Allergiepass versorgt werden, der u. a. Informationen zum auslösenden Medikament (Wirkstoff, Handelsname), zu Zeitpunkt, Art und Schweregrad der Arzneimittelreaktion sowie zu möglichen Kreuzallergenen und getesteten Alternativpräparaten (Wirkstoff, Handelsname, vertragene Dosis) enthalten sollte [16].

**Fazit**

Die Diagnostik medikamentenallergischer Soforttypreaktionen im Kindes- und Jugendalter erfordert fundierte Kenntnisse der zugrundeliegenden pharmakologischen und immunologischen Pathomechanismen. Nur hierauf basierend kann das individuelle diagnostische Procedere in Abhängigkeit vom Patientenalter, dem Schweregrad der Arzneimittelreaktion, dem vermuteten Auslöser und der Verfügbarkeit adäquater Alternativpräparate festgelegt werden. Da validierte Testsysteme bisher nur für wenige Substanzgruppen etabliert werden konnten, sollten komplexe Fragestellungen in spezialisierten Zentren mit hohen Fallzahlen und ausreichender Erfahrung v. a. in der Durchführung titrierter Arzneimittelprovokationen evaluiert werden.

*Korrespondenzadresse:*

*Dr. med. Hagen Ott  
Universitätsklinikum der RWTH Aachen  
Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen  
E-Mail: hagen.ott@post.rwth-aachen.de*

## Literatur

- [1] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Tanaskovic-Markovic M: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183–93.
- [2] Wedi B: Fragebogen Medikamentenüberempfindlichkeit. *Allergo Journal* 2005; 8: 613–6.
- [3] Bagg A, Chacko T, Lockey R: Reactions to prick and intradermal skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 400–2.
- [4] Brockow K, Romano A: Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2778–91.
- [5] Schnyder B: Hauttestungen bei Medikamentenallergien. *Allergologie* 2009; 9: 302–9.
- [6] Torres MJ, Blanca M: Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal. *Allergy* 2006; 61: 910–1.
- [7] Romano A, Viola M, Bousquet PJ, Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C, Demoly P: A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 53–8.
- [8] Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, Gueant JL: Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1234–42.
- [9] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ: Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008; 122: 521–7.
- [10] Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Amoux B, Torres MJ, Blanca M, Demoly P: Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007; 62: 47–52.
- [11] Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Rodriguez-Bada JL, Gomez E, Canto G, Mayorga C, Blanca M: Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64: 242–8.
- [12] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, Romano A, Juarez C: Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862–70.
- [13] Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, MacGlashan DW, Jr., Poulsen LK, Gibbs BF: Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 79–90.
- [14] De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, Demoly P, Ebo DG, Mayorga L, Monneret G, Sainte-Laudy J: Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 177–89.
- [15] De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, Demoly P, Ebo DG, Mayorga L, Monneret G, Sainte LJ: Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. Technical issues. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 143–55.
- [16] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854–63.

# Aktuelle Fragen an den Allergologen

## Interaktionscheck Klacid<sup>®</sup>-Viani<sup>®</sup>: Nebenwirkungen durch Arzneimittelwechselwirkung?

### Dr. J. aus S. fragt:

Ein Kinderpneumologe wurde nach der Rezeptierung von Viani<sup>®</sup> 25/50 Dosieraerosol und Klacid-Soft<sup>®</sup> von einer Apothekerin auf eine mögliche Arzneimittelinteraktion der beiden Präparate aufmerksam gemacht. Die Kombination hatte bei der elektronischen Prüfung auf Arzneimittelwechselwirkungen eine Warnmeldung für Salmeterol-Clarithromycin erzeugt.



**Prof. Dr. Petra Högger**  
Julius-Maximilians-Universität  
Würzburg, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie:

Zur Erhöhung der Arzneimittelanwendungssicherheit wurden international im Gesundheitswesen Datenbanken zur Prüfung möglicher Arzneimittelwechselwirkungen etabliert. Hierbei werden oft alle theoretisch möglichen Interaktionen aufgeführt; ihre klinische Bedeutsamkeit bzw. das Risiko für den individuellen Pati-

enten sind oft nicht leicht abzuschätzen. In der Praxis werden Interaktionsalarme oft übergangen [1] und es gibt verschiedene Initiativen, um Hilfestellungen bei der Bewertung der klinischen Relevanz zu geben [2].

Im folgenden Beitrag sollen am Beispiel Salmeterol-Clarithromycin der Hin-

tergrund und die klinische Relevanz der potenziellen Interaktion diskutiert werden.

## Molekularpharmakologischer Hintergrund

Salmeterol (Kombinationspräparate: Viani®, atmadisc®; Monopräparate: aeroxmax®, Serevent®) wird hauptsächlich über das Cytochrom P 450 (CYP) Isoenzym 3A4 metabolisiert [3]. Clarithromycin (Klacid® und andere Präparate) ist ein bekannter Hemmstoff des CYP 3A4. Eine Hemmung der Enzymaktivität des CYP 3A4 kann zu einem reduzierten Abbau und Anstieg der Plasmaspiegel des Salmeterol führen. Damit ist eine Interaktion Salmeterol-Clarithromycin theoretisch möglich.

Arzneistoffe, die eine Inhibierung des CYP 3A4 bewirken, hemmen dieses Enzym nicht im gleichen Ausmaß. So gibt es sehr starke CYP-3A4-Inhibitoren wie beispielsweise Ritonavir (z. B. Norvir®), für das entsprechend häufig Fallberichte über schwerwiegende Interaktionen vorliegen. Ein weiterer starker CYP-3A4-Inhibitor ist Ketokonazol, das oft als Referenzsubstanz in Interaktionsstudien (in vitro und in vivo) eingesetzt wird. Verglichen mit Ketokonazol sind die Makrolidantibiotika weniger starke CYP-3A4-Hemmstoffe, wobei folgende Reihenfolge angegeben wurde: Ketokonazol > Telithromycin ≈ Clarithromycin ≈ Erythromycin >>> Roxithromycin > Azithromycin [4].

Es sollte hier nicht unerwähnt bleiben, dass auch inhalativ angewandte Glukokortikoide (z. B. Fluticasonpropionat in Viani® oder Budesonid z. B. in Symbicort® oder Pulmicort®), die immer in Kombination zur Therapie mit lang wirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika eingesetzt werden sollten, über CYP 3A4 metabolisiert werden [5, 6]. Auch hier wären Anstiege der Plasmaspiegel der Glukokortikoide unter Co-Medikation mit Clarithromycin möglich. Wahrscheinlich wird dies jedoch aufgrund des beschränkten Therapiezeitraumes mit Clarithromycin kaum klinisch bedeutsame Nebenwirkungen verursachen.

## Bewertung der klinischen Relevanz der Interaktion

### 1. Verabreichungsbezogene Faktoren

Interaktionen treten oft dann auf, wenn der Patient stabil auf eine Medikation eingestellt ist und ein Hemmstoff des vornehmlich metabolisierenden Enzyms (hier CYP 3A4) dem Regime hinzugefügt wird [7]. Diese Situation wäre hier gegeben, eine Dauertherapie mit einem inhalativ verabreichten Antiasthmatikum (hier Viani®) sollte temporär aufgrund eines Infektes ein Makrolidantibiotikum (hier Klacid®) ergänzt werden.

### 2. Arzneimittelbezogene Faktoren

Führt die Co-Medikation mit einem Enzyminhibitor zu einer Verdoppelung oder noch stärkeren Steigerung der Plasmakonzentrationen eines Arzneistoffes, so besteht die Gefahr einer verstärkten Arzneistoffwirkung bzw. -nebenwirkung. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration unterhalb der Verdoppelungsrate kann ebenfalls klinisch relevant sein, wenn eine steile Dosis-Wirkungsbeziehung besteht oder der Arzneistoff eine enge therapeutische Breite aufweist [7]. Letzteres trifft auf Salmeterol nicht zu. Als relevant wäre also hier eine Verdoppelung oder weitere Erhöhung der Plasmakonzentration zu werten.

Es ist nicht bekannt, ob und in welchem Ausmaß die Plasmaspiegel an Salmeterol durch die Co-Medikation mit Clarithromycin gesteigert werden. Es finden sich lediglich indirekte Hinweise. In einer plazebo-kontrollierten Crossover-Studie wurden 15 gesunden Probanden über sieben Tage 1 x täglich 400 mg des im Vergleich zu Clarithromycin potenteren CYP-3A4-Hemmstoffes Ketokonazol p. o. and 2 x täglich 50 µg Salmeterol inhalativ verabreicht. Dies führte zu einem 1,4-fachen Anstieg maximaler Plasmakonzentrationen und zu einer 15-fachen Steigerung der AUC [8]. Klinische Daten zur Arzneistoffinteraktion zeigen, dass Mehrfachdosierungen von Ketokonazol (400 mg Tagesdosis) auch zu einem 13,6-fachen bzw. 12,6-fachen Anstieg der AUC

von Midazolam und zum 15,1-fachen Anstieg der AUC von Triazolam führten [9]. Da dies sehr gut mit dem 15-fachen Anstieg der AUC des Salmeterols übereinstimmt, stützt dies die Hypothese, dass das Ausmaß der CYP-3A4-Hemmung eines individuellen Inhibitors (hier Ketokonazol) sehr ähnlich für verschiedene über dieses Enzym verstoffwechselte Arzneistoffe ist [4]. Clarithromycin hemmt CYP 3A4 in einem geringeren Ausmaß. Mehrfachdosierungen von 2 x täglich 250 mg Clarithromycin führten zu einer 3,6-fachen Erhöhung, die Dosis von 2 x täglich 500 mg zu einer 5,3- bis 10-fachen Erhöhung der AUC verschiedener Arzneistoffe (Midazolam, Triazolam, Simvastatin) [9]. Dies spricht dafür, dass die Gabe von Clarithromycin verglichen mit Ketokonazol zu einem geringen Anstieg maximaler Plasmaspiegel bzw. der AUC von Salmeterol führt.

Wesentlich für die Therapie sind primär jedoch nicht Anstiege von Plasmaspiegeln oder AUCs, sondern die dadurch hervorgerufenen Effekte. In der erwähnten Interaktionsstudie Ketokonazol-Salmeterol [8] wurde bei drei der 15 Probanden eine Verlängerung des QT-Intervalls oder eine Sinustachykardie mit Palpitationen registriert, bei den anderen zwölf Personen gab es keine signifikante Auswirkung auf die Herzfrequenz, Blutkaliumspiegel oder QT-Dauer. Es liegt nahe, diese kardialen Nebenwirkungen den erhöhten Plasmaspiegeln an Salmeterol zuzuordnen, da typische und häufig auftretende unerwünschte Wirkungen des Salmeterol Palpitationen und gelegentliche Tachykardien sind und in einem Spontanbericht kardiale Arrhythmien erwähnt wurden [8]. Es gibt jedoch auch jeweils einen Fallbericht über das Auftreten einer Verlängerung der QT-Zeit und Torsade-de-Pointes-Arrhythmien unter Therapie mit Ketokonazol bzw. Fluconazol ohne gleichzeitige Einnahme anderer QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe [10, 11]. Kürzlich wurde vorgeschlagen, für Interaktionsstudien Ketokonazol durch Ritonavir zu ersetzen, da Ritonavir, ein potenter Inhibitor des CYP 3A4, keine Effekte auf das QTc-Intervall zeigt und ein besseres Sicherheitsprofil hat [12].

Ogleich keine Daten oder Fallberichte zu Nebenwirkungen unter der Co-Medikation von Clarithromycin und Salmeterol publiziert sind, können die Folgen eines vermutlich 2-fachen Anstiegs der Plasmaspiegel von Salmeterol einer doppelblinden Crossover-Studie entnommen werden. In der Studie wurde 45 asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren, die unter inhalativer Glukokortikoidgabe noch symptomatisch waren, die reguläre Dosis von 50 µg Salmeterol und die doppelte Dosis von 100 µg jeweils 2 x täglich über einen Monat verabreicht [13]. Die zusätzliche Nebenwirkungsrate der doppelten Dosis gegenüber der regulären Dosis wurde mit 6 Prozent angegeben (Steigerung der Inzidenz von 64 auf 70 %), wobei insgesamt als häufigste Nebenwirkung Kopfschmerzen verzeichnet wurden. Würde es unter der Co-Medikation von Salmeterol und Clarithromycin also zu einer Verdoppelung der Plasmakonzentrationen an Salmeterol kommen, so wäre die Häufigkeit von Nebenwirkungen voraussichtlich leicht erhöht.

### 3. Patientenbezogene Faktoren

Das Auftreten von Symptomen einer Arzneimittelinteraktion unterliegt interindividuellen Schwankungen. Patientenindividuelle Risikofaktoren, die der möglichen Interaktion besonderes Gewicht geben, sollten hierbei bedacht werden. Unter Therapie mit Makroliden wurde in seltenen Fällen ( $\geq 0,01\%$  bis  $< 0,1\%$ ) über eine Verlängerung der QT-Zeit, ventrikuläre Tachykardien und „Torsade de pointes“ berichtet [14]. In der Interaktionsstudie Ketokonazol-Salmeterol wurde ebenfalls bei drei von 15 Probanden eine Verlängerung des QT-Intervalls oder eine Sinustachycardie mit Palpitationen registriert [8], wobei ein Zusammenhang mit den erhöhten Plasmaspiegeln des Salmeterols möglich ist. Da Verlängerungen des QT-Intervalls und daraus resultierende Torsade-de-pointes-Arrhythmien zwar selten, aber potenziell lebensbedrohlich sind, sollten weitere Risikofaktoren ausgeschlossen werden. Dazu zählen kongenitale Long-QT-Syndrome (z. B. Romano-Ward- oder Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom) oder andere Herzerkrankungen, Elektrolytverän-

derungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) sowie eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion [15, 16].

### Fazit

Eine Interaktion Salmeterol-Clarithromycin ist denkbar, da Salmeterol über CYP3A4 metabolisiert wird und Clarithromycin ein Hemmstoff dieses Enzyms ist. In der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur (Medline/PubMed und Stockley's Drug Interactions [17]) wird die Interaktion Salmeterol-Clarithromycin jedoch weder explizit erwähnt noch diskutiert, gleichfalls ist kein klinisches Fallbeispiel einer erhöhten Nebenwirkungsrate unter Medikation mit der Kombination zu finden. Daher kann über die Inzidenz der potenziellen Interaktion keine Aussage gemacht werden.

Eine hohe Aufmerksamkeit bezüglich Nebenwirkungen, die möglicherweise auf eine Arzneimittelinteraktion zurückzuführen sind, ist ein entscheidender Beitrag zur Patientensicherheit. Beobachtungen und Berichte aus der Praxis spielen hier eine

wichtige Rolle und es sei dazu aufgerufen, das Interaktionspotenzial zu berücksichtigen bzw. auf Symptome einer möglichen Interaktion unter der Therapie mit Clarithromycin-Salmeterol zu achten und dies gegebenenfalls zu melden.

*Prof. Dr. med. Petra Högger  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie  
Am Hubland, 97074 Würzburg  
E-Mail: hogger@pharmazie.uni-wuerzburg.de*

#### Liebe Leserinnen, liebe Leser,

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

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

#### Literatur

- [1] Zagermann-Muncke P: Interaktionsalarm – na und? Pharm Ztg 2009; 154: 3268–70.
- [2] van Roon EN, Flikweert S, le Comte M et al.: Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. Drug Saf 2005; 28: 1131–9.
- [3] Manchee GR, Eddershaw PJ, Ranshaw LE et al.: The aliphatic oxidation of salmeterol to alpha-hydroxy-salmeterol in human liver microsomes is catalyzed by CYP3A. Drug Metab Dispos 1996; 24: 555–9.
- [4] Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H: General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 681–96.
- [5] Fachinformation Viani® Dosieraerosol: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2008.
- [6] Fachinformation Symbicort® Turbohaler®: AstraZeneca GmbH, 2008.
- [7] Dresser GK, Spence JD, Bailey DG: Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 41–57.
- [8] Fachinformation aeromax®: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2008.
- [9] Fahmi OA, Maurer TS, Kish M et al.: A combined model for predicting CYP3A4 clinical net drug-drug interaction based on CYP3A4 inhibition, inactivation, and induction determined in vitro. Drug Metab Dispos 2008; 36: 1698–708.
- [10] Mok NS, Lo YK, Tsui PT et al.: Ketoconazole induced torsades de pointes without concomitant use of QT interval-prolonging drug. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1375–7.
- [11] Wassmann S, Nickenig G, Bohm M: Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole. Ann Intern Med 1999; 131: 797.
- [12] Sarapa N, Nickens DJ, Raber SR et al.: Ritonavir 100 mg does not cause QTc prolongation in healthy subjects: a possible role as CYP3A inhibitor in thorough QTc studies. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 153–9.
- [13] Byrnes C, Shrewsbury S, Barnes PJ et al.: Salmeterol in paediatric asthma. Thorax 2000; 55: 780–4.
- [14] Fachinformation Klacid Soft®: Abbott GmbH & Co. KG, 2008.
- [15] De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N: QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 1–18.
- [16] Wolbrette DL: Drugs that cause Torsades de pointes and increase the risk of sudden cardiac death. Curr Cardiol Rep 2004; 6: 379–84.
- [17] Stockley's Drug Interactions. 7th Edn. London: Pharmaceutical Press, 2006.

# Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI)

**Autoren:** Jörg Kleine-Tebbe (Berlin), Albrecht Bufe (Bochum), Christof Ebner (Wien), Philippe Eigenmann (Genf), Frank Friedrichs (Aachen), Thomas Fuchs (Göttingen), Isidor Hutegger (Salzburg), Kirsten Jung (Erfurt), Ludger Klimek (Wiesbaden), Matthias Kopp (Freiburg), Wolfgang Lässig (Halle), Hans Merk (Aachen), Bodo Niggemann (Berlin), Uta Rabe (Treuenbrietzen), Joachim Saloga (Mainz), Peter Schmid-Grendelmeier (Zürich), Helmut Sitter (Marburg), Johann Christian Virchow (Rostock), Martin Wagenmann (Düsseldorf), Bettina Wedi (Hannover), Margitta Worm (Berlin)

**Weitere Teilnehmer am Konsensusprozess:** Thomas Hering (Berlin), Andrea Koch (Köln), Heinrich Lenders (Schwäbisch Hall), Horst Müsken (Bad Lippspringe), Sylvia Schnitzer (Grevesmühlen), Boris A. Stuck (Mannheim), Ingrid Voigtmann (Mönchengladbach), Wolfgang Wehrmann (Münster)

**Kommentierende Teilnahme und Prozessbegleitung:** Susanne Kaul (Langen), Burkhard Luther (Oberursel), Anja Schwalfenberg (Mönchengladbach) (Ausführliches Autorenverzeichnis in der Leitlinie auf der Homepage der GPA, [www.gpaev.de](http://www.gpaev.de), Rubrik Pädiatrische Leitlinien)

Entwicklungsstufe: S2

Stand: 18. September 2009

Die hier vorliegende Leitlinie zur Spezifischen Immuntherapie bei allergischen Erkrankungen entstand im Rahmen der Aktualisierung der bereits bestehenden S2-Leitlinie aus dem Jahre 2006 (alte Version siehe <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/061-004.htm>). Die Aktualisierung bedurfte eines langen Konsensusprozesses, der bereits Mitte 2008 begonnen hatte und erst kürzlich abgeschlossen wurde. Zwei wesentliche Aspekte haben zur Länge der Diskussion in der Leitlinienkommission und der beteiligten Fachgesellschaften beigetragen:

- Die produktspezifische Beurteilung der Wirksamkeit und Toleranz der SIT. Bisher galt eine Beurteilung von Wirksamkeitsergebnissen als akzeptabel, die sich auf eine spezifische Extraktruppe, zum Beispiel Graspollenallergene, bezog, ohne die Unterschiede zwischen den Produkten verschiedener Hersteller zu berücksichtigen. Gerade hier ist – auch weil die Therapieallergeneverordnung in Zukunft den Wirksamkeitsnachweis für jedes neu zuzulassende Produkt verlangt – ein Wandel in der

Beurteilung der Wirksamkeitsdaten eingetreten. Von vielen wird jetzt eine produktspezifische Betrachtung der Ergebnisse gefordert, mit dem Ziel, nur noch die Präparate einzusetzen, für die ein Wirksamkeitsnachweis wirklich erbracht wurde.

- Neue Ergebnisse zur sublingualen Applikation mit Tabletten. Hier hat die Einführung und Zulassung von Graspollentabletten für Erwachsene und Kinder eine rege Diskussion über die Anwendung der SLIT insbesondere auch als Ersatz für die SCIT entfacht. Diese Diskussion hat noch lange kein Ende gefunden. Wir veröffentlichen die aktuelle Leitlinie hier in gekürzter Form, wobei wir insbesondere die Zusammenfassung, die theoretischen Teile wie Zielsetzung, immunologische Wirksamkeit, Allergenextrakte und Wirksamkeit in klinischen Studien sowie die Literaturliste herausgenommen haben. Für die gesamte Leitlinie verweisen wir auf die Website der GPA ([www.gpaev.de](http://www.gpaev.de)) oder das Allergo Journal 7; 18 Oktober 2009: 508–537.

*Prof. Dr. Albrecht Bufe, Bochum*

(...)

## 5. Indikationen und Kontraindikationen

Diagnostik, Indikationsstellung (Abb. 4) und die Auswahl der relevanten Allergene sollen unabhängig von der Applikation (subkutan oder sublingual) grundsätzlich von einem Facharzt vorgenommen werden, der über die allergologische Weiterbildung im Kerngebiet (Haut- und Geschlechtskrankheiten, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kinder- und Jugendmedizin, Lungen- und Bronchialheilkunde oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie) oder die Zusatzweiterbildung Allergologie verfügt.

In Österreich darf die Indikation zur Immuntherapie nur durch spezialisierte Allergiezentren (Allergieambulatorien, Allergieambulanzen) oder durch Fachärzte für Dermatologie, für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, für Kinder- und Jugendheilkunde und für Pneumologie gestellt werden. Entsprechend dürfen nur diese Fachgruppen die Packung „Anfangsbehandlung“ verordnen; „Fortsetzungsbehandlungen“ können auch vom Arzt für Allgemeinmedizin verordnet werden.

In der Schweiz dürfen Initialbehandlungen nur nach durchgeführter allergologischer Abklärung erfolgen; ansonsten kann die Übernahme der Kosten durch die Krankenkasse verweigert werden. Es wird von der SGA empfohlen, dass die Beurteilung und Indikationsstellung durch den Facharzt für Allergologie oder einen entsprechend allergologisch geschulten Spezialarzt (Dermatologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Pädiatrie, Pneumologie) erfolgen. Die Fortsetzungsbehandlungen können auch vom Arzt für Allgemeinmedizin rezeptiert werden.

Bei der Indikation zur SIT sind andere therapeutische Maßnahmen (Allergenkarenz, Pharmakotherapie und Patientenschulung) zu berücksichtigen. Die SCIT ist bei Patienten mit nachgewiesener, klinisch relevanter IgE-vermittelter Sensibilisierung gegenüber Soforttypallergenen indiziert, wenn die Exposition gegenüber bzw. die Provoka-

Empfehlungs- und Evidenzgrade für AWMF-Leitlinien (nach Centre of Evidence Based Medicine Oxford [8])		
Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Evidenz durch
A	1a	Systematischer Review von RCT
	1b	Gut geplante randomisierte kontrollierte Studie
	1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	2a	Systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	2b	Gut geplante Kohortenstudie, RCT mit mäßigem Follow-up
	2c	„Outcome-research“-Studien
	3a	Systematisches Review von Fall-Kontroll-Studien
	3b	Eine Fall-Kontroll-Studie
C	4	Fallserien, einschließlich schlechter Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien
D	5	Meinungen ohne explizite kritische Bewertung, physiologische Modelle etc.

Tab. 1

tion mit diesen Allergenen beeinträchtigende klinische Beschwerden (allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale) verursacht und eine Allergenkarenz nicht möglich oder nicht ausreichend wirksam ist (Textkasten 6; A, 1a; A, 1b) [1, 24, 38]. Die gleiche Indikation gilt auch für die SLIT (Textkasten 8; B, 1a; B, 1b), allerdings mit Einschränkungen in der Allergen- und Patientenauswahl (siehe 5.2). Bei neu aufgetretenen saisonalen allergischen Symptomen sollte die nächste Saison abgewartet und beobachtet werden, bevor die Indikation für eine SIT anhand von wenigstens zwei anamnestisch gesicherten Beschwerdezeiträumen gestellt wird. Bei Patienten mit geringfügigen Beschwerden, die nur sporadisch einer antiallergischen Therapie bedürfen, ist der Nutzen einer SIT sorgfältig gegen deren Aufwand und Kosten abzuwägen.

Klinisch stumme Sensibilisierungen ohne Symptome sind keine Grundlage für eine SIT.

**Fazit:** Diagnostik, Indikationsstellung und die Auswahl der relevanten Allergene sollen grundsätzlich von einem Facharzt vorgenommen werden, der über die allergologische Weiterbildung im Kerngebiet oder die Zusatzweiterbildung Allergologie verfügt.

### 5.1. Indikationen und Kontraindikationen der SCIT

Verschiedene Variablen beeinflussen wahrscheinlich den Erfolg der SCIT und sollten daher bei der Therapieplanung berücksichtigt werden (Textkasten 5).

Nach Allergenquellen aufgeschlüsselt, gelten für die SCIT mit Pollenallergenen uneingeschränkt die im Textkasten 6 genannten Indikationen (A, 1b). Bei nachgewiesener Hausstaubmilbenallergie steht die SCIT zur Verfügung, sofern Maßnahmen zur Milbenkarenz (milbenallergendichte Matratzenüberzüge, waschbare Bettdecken und weitere Maßnahmen zur Reduzierung der Hausstaubmilbenallergene) nicht ausreichend sind (Abb. 5) und nach dreimonatiger Milbenkarenz keine Besserung eingetreten ist (D, 5). Eine 2008 publizierte Metaanalyse hat die Effektivität der Milbensanierung infrage gestellt [70]. Nur bei 17 der 47 bewerteten Studien konnte eine signifikante Reduktion der Hausstaubmilben dokumentiert werden. Insgesamt waren die Interventionsmaßnahmen sehr heterogen, eine Subgruppenanalyse von Kindern fand nicht statt. Aufgrund der methodischen Defizite dieser Metaanalyse kann die Schlussfolgerung der Autoren nicht nachvollzogen werden. Die oben dargestellten Interventionsmaßnahmen

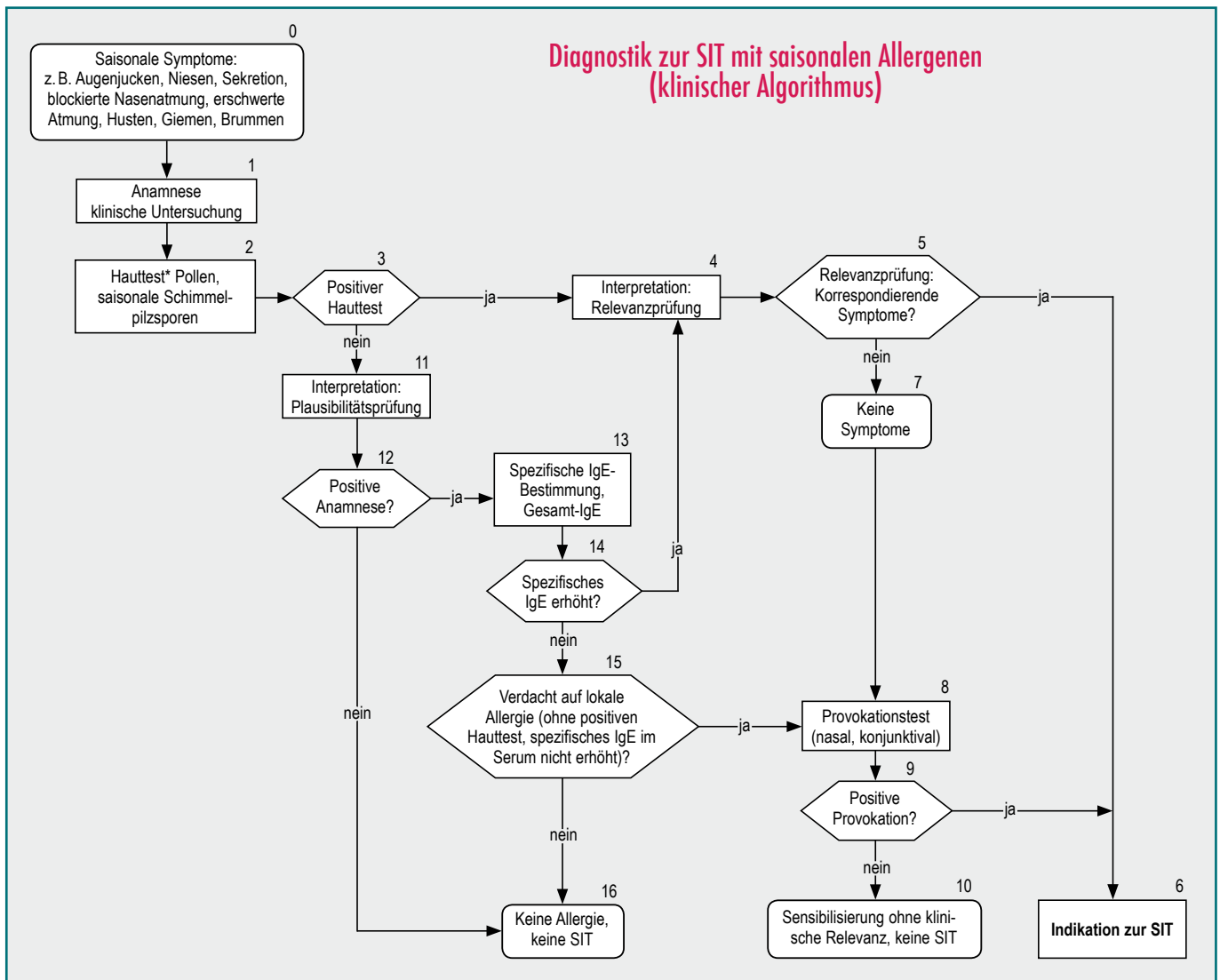


Abb. 4. \* bei Kindern Sensibilisierungsnachweis mit spezifischer IgE-Bestimmung möglich

### Erfolgsprädiktoren\* der SCIT

- Pollenallergie dominierend
- Keine Sensibilisierung gegen perenniale Allergenquellen
- Schmales Allergenspektrum
- Kurze Erkrankungsdauer
- Geringe Beteiligung der unteren Atemwege
- Junges Lebensalter
- Ganzjährige Behandlung

\* Je mehr Punkte zutreffen, desto wahrscheinlicher lassen sich mit Hilfe einer SCIT sowohl Symptome und Medikamentenverbrauch reduzieren, als auch ein Etagenwechsel mit Entwicklung eines Asthma bronchiale und eine Verbreiterung des Allergenspektrums verhindern (D).

Textkasten 5

### Indikationen zur SCIT mit Allergenen

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (vorzugsweise\* mit Hauttest und\*\*/oder\*\*\* In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (ggf. Provokationstestung)
- Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SCIT für die jeweilige Indikation
- Allergenkarrenz nicht möglich oder nicht ausreichend

\* Sensibilisierungsnachweis in der Schweiz vorzugsweise mit dem Hauttest.  
 \*\* „Und“ bezieht sich auf seltene Allergene bzw. diagnostisch unsichere Ergebnisse.  
 \*\*\* „Oder“ bezieht sich auf die Diagnostik bei Kindern.

Textkasten 6

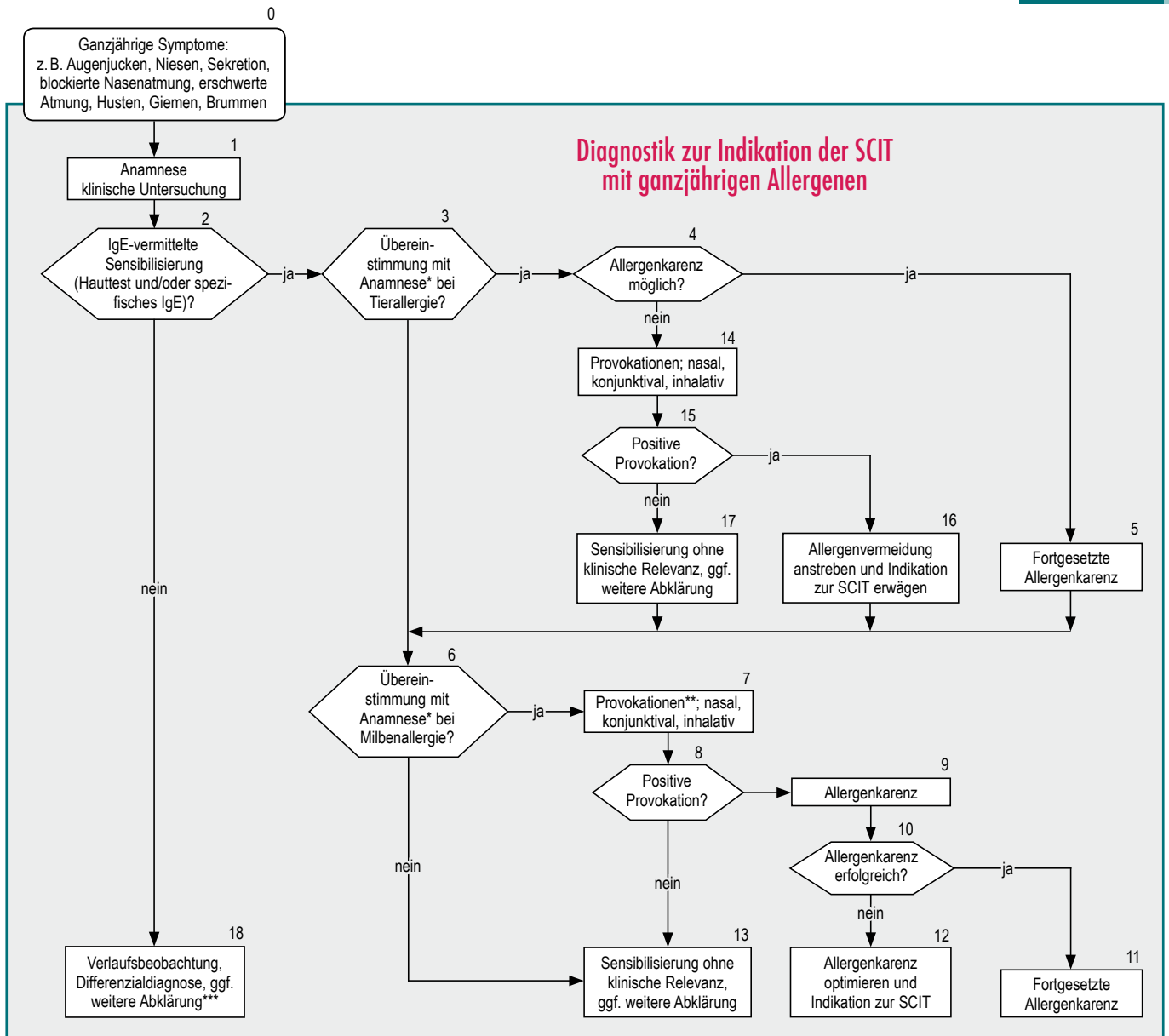


Abb. 5. \* Ganzjährige Symptome können auch durch Schimmelpilze ausgelöst werden, wobei in Ausnahmefällen eine SCIT indiziert sein kann.

\*\* Bei Kindern ist eine Milbenkarrenz auch ohne vorangegangenen Provokationstest möglich. Vor SIT mit einem Hausstaubmilbenextrakt ist bei eindeutiger klinischer Symptomatik und korrespondierender Allergiediagnostik im Kindesalter eine nasale Provokation erstrebenswert, aber nicht zwingend notwendig. Die Fachgesellschaften in Österreich und in der Schweiz schreiben auch im Erwachsenenalter keine Organprovokationen vor.

\*\*\* Bei weiter bestehendem Verdacht auf Allergie: Provokation (z.B. Milben)

sind daher bei Patienten mit einer klinisch relevanten Hausstaubmilbenallergie primär indiziert [90, 150]. Allergenkarrenz stellt die Behandlung der Wahl bei Tierepithelallergien dar (D, 5). Kann eine Allergenkarrenz nicht gewährleistet werden, kommt in einzelnen Fällen eine SCIT mit Tierepithelallergenen (am ehesten bei Katzenallergie) infrage (D, 5; Abb. 5). Bei einer Schimmelpilzallergie ist die vollständige Meidung der Allergene nur in Ausnahmefällen möglich. Offensichtliche Allergenquel-

len wie beispielsweise Schimmelpilzschäden im Wohn- oder Arbeitsbereich sollten jedoch beseitigt werden; eine SCIT mit ganzjährigen Schimmelpilzallergenen stellt eine Seltenheit dar. Bei einer saisonalen Schimmelpilzallergie, entsprechender Indikation und gut charakterisierten Extrakten (*Alternaria*, *Cladosporium*) kann eine Therapie mit Schimmelpilzallergenen erwogen werden (B, 1b) [46, 74].

Die Effektivität der SIT hängt von der optimalen therapeutischen Dosis jedes

einzelnen klinisch relevanten Allergens ab. Die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und immunologischen Effekten der SIT basieren überwiegend auf Studien, bei denen eine Monotherapie mit einem Allergenextrakt durchgeführt wurde. Es sollten daher möglichst wenige unterschiedliche Allergengruppen in einer zur Therapie verwendeten Allergenpräparation gemischt werden. Saisonale und ganzjährige Allergene werden grundsätzlich nicht in einem Extrakt gemischt, um z. B. während der Pollensaison den ganzjährigen

## Kontraindikationen\* zur SCIT mit Allergenen

- Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Guidelines, 2008) bzw. mittel- und schwergradig persistierendes Asthma bronchiale (Einteilung nach alten GINA-Guidelines, 2005) mit einer FEV<sub>1</sub> unter 70% des Sollwertes trotz adäquater Pharmakotherapie
- Kardiovaskuläre Erkrankung mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe (außer bei Insektengiftallergie)
- Behandlung mit β-Blockern (lokal, systemisch)\*\*
- Schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefizienzen
- Maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- Unzureichende Compliance

\* In begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen eine spezifische Immuntherapie möglich.

\*\* In Deutschland wird derzeit auch eine Therapie mit ACE-Hemmern als Kontraindikation einer SCIT mit Insektengift genannt

Textkasten 7

Allergenanteil nicht unnötig reduzieren zu müssen [17, 24, 55, 106]. Dies gilt genauso für Kombinationen aus Milben und Tierepithelien, Milben und Schimmelpilzallergenen oder Extrakte mit Pollen- und Schimmelpilzallergenen (C, 5), die aufgrund enzymatischer Abbauvorgänge niemals gemischt werden dürfen.

Bei der Entscheidung zur SCIT sind einige Kontraindikationen zu berücksichtigen (Textkasten 7). Aus Gründen der Sicherheit stellen ein teilkontrolliertes oder ein unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Empfehlungen, 2008 [64]) bzw. ein mittel- (Einsekundenkapazität FEV<sub>1</sub> < 80% bis > 60% des Sollwertes, Schweregrad III) oder ein schwergradig (FEV<sub>1</sub> < 60% des Sollwertes, Schweregrad IV) persistierendes Asthma bronchiale (Einteilung nach alten GINA-Empfehlungen, 2005, [34, 63]) eine Kontraindikation für eine SCIT dar, sofern die FEV<sub>1</sub> unter 70% des Sollwertes liegt (B, 2a) [25].

Obwohl eine Schwangerschaft als Kontraindikation für den Beginn einer SCIT gilt, ist die Fortsetzung der SCIT bei lebensbedrohlicher Allergie durch Insektengift (Biene, Wespe) und guter Verträglichkeit ratsam und bei Aeroallergenen mit deutlich reduzierter Dosis (z. B. ein Zehntel) möglich (D, 5). Aus Sicherheitsgründen sollte (außer bei lebensbedrohlicher Indikation) die SCIT nicht während

einer Schwangerschaft begonnen werden.

Aufgrund klinischer Erfahrung ist die früher übliche generelle Altersbeschränkung heutzutage nicht mehr gerechtfertigt, so dass auch ein Alter über 50 Jahre keine Kontraindikation mehr für die Durchführung einer SIT darstellt (D, 5). Eine Medikation mit β-Blockern (auch in lokaler Form, wie Ophthalmika) unter SCIT erhöht das Risiko von unerwünschten Atemwegsreaktionen (bronchiale Obstruktion) und birgt die Gefahr, dass eine im Notfall erforderliche Adrenalintherapie weniger effektiv ist. Im Einzelfall ist gemeinsam mit dem verordnenden Arzt über die unter Umständen notwendige Fortführung der Therapie mit diesen Substanzen zu entscheiden.

**Fazit:** Eine Indikation zur SCIT besteht bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierenden klinischen Symptomen durch Allergene, bei denen eine Karenz nicht möglich oder nicht ausreichend ist und ein geeigneter, wirksamer Extrakt zur Verfügung steht. Diagnostik, Indikationsstellung und Auswahl der Allergene sollen nur durch einen Facharzt mit allergologischer Weiterbildung oder allergologischen Fachkenntnissen erfolgen (gemäß Leitlinientext). Die Kontraindikationen müssen individuell berücksichtigt werden.

## 5.2. Indikationen und Kontraindikationen der SLIT

Bei allergischer Rhinokonjunktivitis kann die SLIT mit saisonalen Allergenquellen und Präparaten mit belegter klinischer Wirksamkeit in DBPC-Studien bei Erwachsenen eingesetzt werden (B, 1a, Textkasten 8). Insbesondere dann, wenn die SCIT zur Behandlung keine Option darstellt, kommt die SLIT infrage: Gründe wären z. B. phobische Ängste des Patienten vor Spritzen, die generelle Ablehnung der subkutanen Injektionen, die Befürchtung (seltener) systemischer anaphylaktischer Reaktionen oder keine Zeit für die wiederholten Injektionstermine.

Bei ganzjährigen Symptomen durch Hausstaubmilbenallergene wurden uneinheitliche Ergebnisse mit der SLIT erzielt, so dass sie bei dieser Indikation nur zurückhaltend eingesetzt werden sollte (D). In der Schweiz darf die Verordnung zur SLIT mittels Gräser-Tabletten oder -tropfen durch alle Ärzte erfolgen, sofern die Bedingungen in Punkt 5 erfüllt sind.

Patienten mit einer chronischen Erkrankung der Mundschleimhaut sind für die SLIT nicht geeignet. Darüber hinaus gelten bis auf die Einnahme von β-Blockern ähnliche Kontraindikationen (Textkasten 9) wie bei der SCIT, wobei die Gebrauchs- und Fachinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten sind. Die Anwendung der SLIT bei Kindern und Jugendlichen wird im Abschnitt 7.2 dargestellt.

**Fazit:** Die SLIT mit Pollenallergenen kann bei Erwachsenen mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit wirksamen Produkten eingesetzt werden, insbesondere dann, wenn eine SCIT nicht infrage kommt. Bei Hausstaubmilbenallergie oder anderen Allergenquellen bzw. allergischem Asthma durch Inhalationsallergene stellt die SLIT keinen Ersatz für die SCIT dar.

## 6. Durchführung der spezifischen Immuntherapie

Die SIT soll nur von einem Arzt vorgenommen werden, der entweder über die allergologische Weiterbildung im Kerngebiet, die Zusatzweiterbildung Allergo-

### Indikationen zur SLIT mit Allergenen

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (vorzugsweise\* mit Hauttest und\*\*/oder\*\*\* In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischen Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis durch Pollenallergene (ggf. Provokationstestung), insbesondere wenn deren Behandlung mit einer SCIT nicht in Frage kommt.
- Verfügbarkeit von standardisierten, qualitativ hochwertigen Allergenextrakten
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SLIT für die jeweilige Indikation
- Alter der Patienten mit Gräserpollenallergie  $\geq 5$  Jahre
- Alter der Patienten mit anderen Allergien vorzugsweise  $\geq 18$  Jahre\*\*\*\*

\* Sensibilisierungsnachweis in der Schweiz vorzugsweise mit dem Hauttest.

\*\* „Und“ bezieht sich auf seltene Allergene bzw. diagnostisch unsichere Ergebnisse.

\*\*\* „Oder“ bezieht sich auf Bedingungen, die keinen Hauttest zulassen, und die Diagnostik bei Kindern.

\*\*\*\* Bessere Studienlage für Erwachsene als für Kinder und Jugendliche.

### Kontraindikationen\* zur SLIT mit Allergenen

- Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Guidelines, 2006) bzw. mittel- und schwergradig persistierendes Asthma bronchiale (Einteilung nach alten GINA-Guidelines, 2005) mit einer FEV<sub>1</sub> unter 70% des Sollwertes trotz adäquater Pharmakotherapie
- Schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, Immunsuppression
- Maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- Unzureichende Compliance
- Entzündungen in der Mundhöhle mit schweren Symptomen

\* in begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen eine spezifische Immuntherapie möglich.

Textkasten 8

Textkasten 9

logie oder entsprechende Therapieerfahrungen verfügt und zur Notfallbehandlung unerwünschter Begleitreaktionen (systemische allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock, schwerer Asthmaanfall) in der Lage ist (D, 5) [11, 24]. Patienten müssen vor der Einleitung einer SIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie mögliche Alternativen aufgeklärt werden. Diese Aufklärung sollte dokumentiert werden (D, 5) [157].

Sofern die SIT nach der Indikationsstellung von einem anderen Arzt durchgeführt oder weitergeführt wird, ist eine enge Zusammenarbeit erforderlich, um eine konsequente Umsetzung und risikoarme Durchführung der SIT sicherzustellen. Dies gilt insbesondere für das Auftreten unerwünschter Wirkungen; gegebenenfalls ist der Patient zurück an den Arzt zu überweisen, der ursprünglich die Indikation zur SIT gestellt hat. Ein Wechsel der Präparate im Laufe der Therapie ist in diesem Zusammenhang zu vermeiden.

Hat die Behandlung nach einem, spätestens zwei Jahren keinen erkennbaren Erfolg, so wird sie kritisch überprüft und gegebenenfalls abgebrochen. Bei Allergenen wie Hausstaubmilben ist die Umwelt des Patienten so zu gestalten, dass die Allergenexposition möglichst gering gehalten wird.

### 6.1. Subkutane SIT (SCIT)

Vor der Injektion muss der Patient nach aktuellen allergischen oder anderen relevanten Symptomen (Fieber, Allgemeineschmerzen), der Verträglichkeit der letzten Injektion, bestehenden Infekten, neuer oder veränderter Medikamenteneinnahme und Impfungen befragt und das Intervall zur letzten Injektion geprüft werden. Eine Verwechslung der Präparate sollte unter allen Umständen vermieden werden, z. B. durch lautes Vorlesen von Allergenpräparat und Patientennamen im Beisein des Patienten.

Zur Injektion, die eine ärztliche Tätigkeit darstellt und nicht delegiert werden sollte, dient eine 1-ml-Spritze mit Feingraduierung bis zu 0,01 ml mit einer Injektionsnadel (Größe Nr. 14–18, kurzer Anschliff). Die Injektionen erfolgen streng subkutan in eine abgehobene Hautfalte nach vorheriger bzw. je nach Injektionsvolumen wiederholter Aspiration vorzugsweise handbreit über dem Olekranon an der Streckseite der Oberarme und werden unter Angabe des Injektionsorts und der Dosis dokumentiert. Nach der Injektion muss der Patient mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle bleiben. Schon in dieser Zeit ist der Patient angehalten, sämtliche auf eine allergische Reaktion verdächtigen Symptome unverzüglich dem Personal mitzuteilen. Nach der Wartezeit ist die Injektionsstelle bei ei-

ner verstärkter Lokalreaktion durch den Arzt zu kontrollieren und zu dokumentieren, da diese bei der folgenden Impfung eine Dosisanpassung erfordern kann (siehe 9.2.).

Kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion sollten Augmentationsfaktoren für allergische Reaktionen (wie z. B. körperliche Belastung, Saunabesuche, Alkoholgenuß usw.) gemieden werden. (D, 5). Zwischen einer SCIT-Injektion und einer planbaren Impfung sollte der Abstand mindestens eine Woche betragen; Impfungen sollten daher in der Erhaltungsphase der SCIT durchgeführt und zwischen zwei mit vierwöchigem Abstand applizierten SCIT-Injektionen gegeben werden (D, 5). Sofort notwendige Impfungen (z. B. Tetanus nach Verletzungen) können jederzeit erfolgen. Die Fortsetzung der SCIT erfolgt dann entweder gemäß den Fach- und Gebrauchsinformationen oder zwei Wochen nach der Impfung mit der zuletzt verabreichten Dosis.

### 6.2 Subkutane SIT (SCIT) mit Inhalationsallergenen

Die Therapie wird im Allgemeinen ambulant durchgeführt. Bei Risikopatienten (starke Allgemeinreaktionen, relative Kontraindikationen) kann die Einleitung der SCIT unter stationären Bedingungen sinnvoll sein.

Die Allergenextrakte zur SCIT werden vorwiegend als Semidepot-Lösungen angewandt. Die Therapieabstände liegen in der Steigerungsphase (häufig Verdopplung der vorherigen Dosis) zwischen drei bis sieben Tagen bei wässrigen Lösungen und ein bis zwei Wochen bei Semidepot-Lösungen. Bei Cluster- oder Rush-Steigerungsschemata werden mehrere Injektionen je Behandlungstag verabreicht. Nach Erreichen der tolerierten Maximaldosis können die Injektionsabstände bei entsprechender Gebrauchsinformation bis auf vier bis acht Wochen vergrößert werden. Bei saisonalen Aeroallergenen wird die Therapie bis zur Maximaldosis außerhalb der Allergensaison eingeleitet und zwei weitere Jahre präseasonal fortgeführt oder ganzjährig fortgesetzt und gegebenenfalls während der Saison individuell und abhängig vom Extrakt reduziert (C, 4). Für ein Präparat wurde in Deutschland die intrasaisonale Aufdosierung mit einem Gräserpollenextrakt bis 10.000 SQE mit ein- bis dreitägigem Injektionsintervall vom PEI zugelassen. Nach der Pollenflugsaison kann die weitere Steigerung bis zur Höchstdosis von 100.000 SQ-E mit einem Injektionsintervall von sieben (bis 14) Tagen erfolgen. Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Effektivität und Sicherheit eines solchen Vorgehens liegen bisher nicht in publizierter Form vor, so dass für einen intrasaisonalen Start der SIT bei Pollenallergien bisher keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann. Eine kossaisonal durchgeführte SCIT (Fortführung während der Beschwerdesaison) ohne Dosisreduktion ist bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation, aktuell fehlenden allergischen Symptomen und sorgfältiger klinischer Dokumentation möglich.

Aufgrund potenziell abweichender biologischer Aktivität sollte beim Beginn einer neuen Charge bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation im Rahmen der Fortsetzungsbehandlung nur die Hälfte der vorgesehenen Dosis injiziert werden. Bei Überschreiten des Injektionsabstands muss die Dosis gemäß Fach- und Gebrauchsinformation reduziert werden, und zwar umso mehr, je

größer die Zeitüberschreitung ist. Die Dauer der SCIT sollte bei Atemwegallergien mindestens drei Jahre betragen. Obwohl keine kontrollierten Studien für die parallele Immuntherapie mit zwei unterschiedlichen Allergenextrakten in gleicher Sitzung existieren, hat es sich im klinischen Alltag bewährt, zwischen den Injektionen aus Sicherheitsgründen einen Abstand von mindestens 15 Minuten zu belassen (D, 5). Nach der letzten Injektion ist die übliche Beobachtungszeit von 30 Minuten einzuhalten.

Bei Patienten, die eine SCIT aufgrund eines allergischen Asthma bronchiale erhalten, sollte vor und 30 Minuten nach jeder Injektion der Peak-Flow gemessen werden. Es wird darüber hinaus empfohlen, während der Therapiedauer ein Peak-Flow-Protokoll führen zu lassen und in regelmäßigen Intervallen Lungenfunktionsmessungen durchzuführen.

**Fazit:** Die Injektionen zur SCIT werden von einem Arzt durchgeführt, der mit dieser Therapieform Erfahrung hat und bei einem allergologischen Zwischenfall zur Notfallbehandlung befähigt ist. Eine vorherige Aufklärung mit Dokumentation ist erforderlich. Die Therapie sollte drei Jahre durchgeführt werden.

### 6.3. Sublinguale SIT (SLIT) mit Inhalationsallergenen

Die SLIT wird ambulant gemäß der vom Hersteller beigefügten Fach- und Gebrauchsinformation durchgeführt. Diese vom Allergenhersteller erarbeiteten Empfehlungen zur SLIT sind sorgfältig zu beachten, da verschiedene Varianten sowohl zur Galenik, Lagerung und Anwendung der Produkte als auch zum Umgang mit ihnen in besonderen Situationen existieren.

Je nach Präparat und Herstellerangaben bzw. Einschätzung der patientenindividuellen Verträglichkeit sollte die erste Dosis unter Aufsicht und Nachbeobachtung eines allergologisch erfahrenen Arztes (Definition siehe 5.) eingenommen werden. Die Tropfen oder Tabletten werden gemäß Empfehlung nüchtern und zur gleichen Tageszeit unter die

Zunge appliziert und sollten dort möglichst zwei bis drei Minuten verweilen, bevor der Speichel hinuntergeschluckt wird. Bei Präparaten mit direktem Allergenkontakt kann anschließendes Händewaschen helfen, Augen- oder Nasensymptome durch indirekte Allergenverschleppung zu vermeiden [4]. Innerhalb der ersten fünf Minuten nach Applikation sollte der Patient nicht trinken oder Zähne putzen.

Sofern vom Hersteller empfohlen, liegt die Einleitungsphase mit z. B. Verdopplung der Dosis zwischen ein und 14 Tagen, danach werden die Tropfen oder Tabletten täglich oder alle zwei Tage angewandt. Dadurch existieren je nach Gebrauchsinformationen der Hersteller keine oder kurze Einleitungsphasen bis zur Ultra-Rush-Titration, bei der die Höchstdosis nach mehreren Dosissteigerungen im Abstand von 20 Minuten bereits am ersten Tag erreicht wird. Die sofortige Gabe der Maximaldosis ist bei einer lyophilisierten Allergentablette (LS) möglich, so dass die Steigerungsphase hier entfällt.

Nach Erreichen der tolerierten oder empfohlenen Maximaldosis werden die Abstände der Gaben in der ursprünglichen Frequenz beibehalten. Bei fiebrigen Erkrankungen, insbesondere bei Infekten des Respirationstrakts, ist die Einnahme zu unterbrechen und anschließend je nach Gebrauchsinformation des Präparates auf die Maximaldosis zu steigern. Bei akuten Entzündungen oder Verletzungen der Mund-/Rachenschleimhaut, bei größeren chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle, bei akuter Gastroenteritis, bei Asthmaexazerbationen, bei Abfall der Peak-Flow-Messungen unter 70 bzw. 80 Prozent der persönlichen Bestwerte oder bei gleichzeitiger Impfung mit einem antiviralen Impfstoff sollte unter Berücksichtigung der Gebrauchsinformation ebenfalls kein Allergenextrakt zur SLIT eingenommen werden [4]. Bei einer Impfung bzw. der SLIT an unterschiedlichen Tagen können mögliche Nebenwirkungen besser der jeweiligen Applikation zugeordnet werden. In gleicher Weise kann bei neuen, beeinträchtigenden oropharyngealen Symptomen



die Therapie unterbrochen oder abhängig vom Extrakt reduziert werden. Das Gleiche gilt für Produkte mit saisonalen Allergenquellen, die gegebenenfalls während der Saison individuell und abhängig vom Präparat reduziert werden können (C, 4). Eine kosaisonal durchgeführte SLIT (Fortführung während der Beschwerdesaison) ohne Dosisreduktion ist bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation, aktuell fehlenden oder geringen allergischen Symptomen und sorgfältiger klinischer Dokumentation möglich. Bei einer Pause der Einnahme von mehr als sieben bis 14 Tagen sollte je nach Fach- und Gebrauchsinformation die Dosis reduziert werden, und zwar umso mehr, je größer die Zeitüberschreitung ist.

Die Dauer der SLIT sollte in Anlehnung an die Erfahrungen mit der SCIT bei Atemwegsallergien mindestens drei Jahre betragen (D). Schlechte Compliance, neu auftretende Kontraindikationen, persistierende, inakzeptable lokale Nebenwirkungen, wiederholte systemische Reaktionen und ein ausbleibendes klinisches Ansprechen nach zweijähriger SLIT sind Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Therapie [4]. Eine parallele Immuntherapie mit zwei unterschiedlichen Allergenextrakten sollte zu unterschiedlichen Tageszeiten (z. B. morgens und abends) appliziert werden (D). Die SLIT bei Erwachsenen kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage nur mit Präparaten mit nachgewiesener Wirksamkeit empfohlen werden. Wird die Behandlung in einer anderen Praxis fortgesetzt, sollte besonders bei Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit eng mit dem Arzt kooperiert werden, der die Indikation ursprünglich gestellt hat.

**Fazit:** Die SLIT wird von einem Arzt eingeleitet, der mit der Therapie allergischer Erkrankungen Erfahrung (siehe Leitlinientext) hat. Die Therapie wird dem Patienten gemäß den Gebrauchsinformationen des Herstellers erläutert und drei Jahre prä- und kosaisonal oder ganzjährig durchgeführt. Der Therapieverlauf sollte durch ärztliche Konsultationen wenigstens alle drei Monate begleitet werden.

## 7. Besonderheiten der spezifischen Immuntherapie im Kindesalter

### 7.1. SCIT im Kindesalter

Verschiedene Gründe sprechen dafür, dass eine spezifische SCIT besonders im Kindesalter indiziert ist (C, 4):

- Die Erkrankung hat häufig noch nicht zu Sekundärveränderungen geführt.
- Die Wahrscheinlichkeit eines Etagenwechsels wird verringert.
- Eine mögliche Zunahme von weiteren Sensibilisierungen kann reduziert werden.

Die Indikationsstellung unterscheidet sich prinzipiell nicht von der im Erwachsenenalter. Zusätzlich sollten jedoch präventive Aspekte berücksichtigt werden. Diese betreffen eine mögliche Verhinderung des Etagenwechsels (Neuaufreten eines Asthma bronchiale bei bestehender Rhinokonjunktivitis; A, 1b) sowie die günstige Beeinflussung der Entwicklung neuer Sensibilisierungen (B, 2b). Eine untere Altersgrenze lässt sich nicht generell festlegen: Während die Indikation bei einer potenziell lebensbedrohlichen Insektengiftallergie prinzipiell altersunabhängig gestellt wird, gilt für die Inhalationsallergien (mehr aus psychischen als aus immunologischen Gründen), dass Kinder ab dem Schulalter eine SCIT besser tolerieren (D, 5). Außerdem ist die Indikation zur SCIT in der Regel ab dem Schulalter sicher zu stellen. Die SCIT ist bei geeigneter Indikation im Kindesalter als risikoarm anzusehen. Die Rate von systemischen Reaktionen liegt unter 0,1 Prozent der Injektionen (B, 2b) [36].

**Fazit:** Kinder zeigen eine gute Verträglichkeit und profitieren besonders von den immunmodulatorischen Effekten der SCIT.

### 7.2. SLIT im Kindesalter

Neuere Untersuchungen zur SLIT bei Kindern zeigen weniger methodische Mängel und haben eine größere Anzahl von Kindern erfasst [32, 33, 75, 128, 151, 165]. Einige dieser Studien zeigten trotz schwacher partieller Effekte in Subgruppen, bei selektiv bewerteten klinischen

Kriterien oder beim Datenvergleich zu ausgewählten Zeitpunkten bei Kindern keine überzeugende, klinisch relevante Wirksamkeit der SLIT mit diesen Präparaten [33, 75, 128, 151].

Mittlerweile wurde durch zwei unabhängige Studien mit Tablettenprodukten zur Behandlung der Rhinokonjunktivitis mit begleitendem Asthma eine klinisch relevante Besserung gezeigt: Nach mindestens viermonatiger Behandlung mit Gräserpollenallergenen waren Symptome und Medikamentenverbrauch bei den Kindern signifikant vermindert [32, 165].

Die Langzeitwirkung der SLIT wurde nicht plazebokontrolliert [145] und der präventive Effekt im Hinblick auf die Asthmaentwicklung nur in einer offenen Studie untersucht [125].

Die Anwendung der SLIT bei Kindern und Jugendlichen kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage nur mit Präparaten bei nachgewiesener Wirksamkeit empfohlen werden, wenn eine SCIT nicht infrage kommt (B, 1b). Eine abschließende Bewertung zur SLIT bei Kindern und Jugendlichen wird bis zur Vorlage weiterer Studienergebnisse zurückgestellt.

Es sollte ein Elternteil während der Einnahme und kurz danach in der Nähe des Kindes verweilen. Durch relativ hohe Nebenwirkungsraten zu Beginn der SLIT muss besonders im Kindesalter eine schlechtere Compliance befürchtet werden. Hier wird empfohlen, durch ausreichende Aufklärung auf dieses Risiko hinzuweisen und die Patienten zu Beginn der SLIT häufiger zur Verlaufskontrolle einzu bestellen.

**Fazit:** Bei Kindern und Jugendlichen kann die Anwendung der SLIT mit Präparaten, für die eine klinische Wirksamkeit in dieser Altersgruppe dokumentiert ist, in Betracht gezogen werden, wenn eine SCIT nicht infrage kommt.

## 8. Subkutane Immuntherapie mit Insektengiftallergenen

### 8.1. Wirksamkeit

Zwischen 0,8 und 5 Prozent der Bevölkerung sind von systemischen Über-

empfindlichkeitsreaktionen nach einem Hymenopterenstich (z. B. Biene, Wespe) betroffen (C, 2b) [69, 156]. Seltener und meist in milderer Form tritt diese Reaktion bei Kindern, häufiger bei Bienenzüchtern auf [7, 15, 66]. Es handelt sich bei fast allen Fällen um einen IgE-vermittelten Mechanismus mit der Symptomatik einer Soforttyp-Allergie. Die Reaktion kann verschiedene Schweregrade haben [147], die bei der Indikationsstellung zur SIT berücksichtigt werden: reine Hautsymptomatik (systemische Hautreaktion, die über eine gesteigerte Lokalreaktion hinausgeht, Grad I), Hautsymptomatik und/oder Atemwegssymptomatik und/oder Blutdruckabfall und Tachykardie (Grad II), Bronchospasmus, Bewusstlosigkeit, Schock (Grad III), Atem- und Herz-Kreislauf-Stillstand (Grad IV). Allergien gegen Bienen- und Wespengift können unabhängig voneinander auftreten.

Zwischen 30 und 60 Prozent der Patienten mit einer Allgemeinreaktion nach Insektenstich in der Vorgeschichte entwickeln beim nächsten Stichereignis erneut eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (B, 3b) [21, 66]. Bei Patienten, die schwer reagiert haben, ist das Wiederholungsrisiko größer. Als besondere Risikofaktoren gelten Erwachsenenalter, wiederholte Stichereignisse in kurzen zeitlichen Intervallen, stärkere Vorreaktion und Komorbidität [15].

Die SCIT ist bei Hymenoptereingiftallergien eine hocheffektive Behandlung (C, 4; B, 3b) [68, 111, 115, 138] und zeigt im Vergleich zur SCIT bei Inhalationsallergien eine bessere Wirksamkeit, bei Wespengift- besser als bei Bienengiftallergie (C, 4) [114, 115]. Mit der Standarderhaltungsdosis von 100 µg beträgt die Wirksamkeit etwa 75 bis 95 Prozent; mit einer erhöhten Dosis (meist sind 200 µg ausreichend) liegt sie bei nahezu 100 Prozent (C, 4) [154]. Insbesondere bei Kindern wurde nach Beendigung der SCIT ein lang andauernder Schutz nachgewiesen (A, 1b) [67].

## 8.2. Indikation

Die Indikation zur SCIT ergibt sich aus Anamnese, Hauttestung und In-vitro-Untersuchungen. Ein positiver Hauttest oder

spezifisches IgE gegen Insektengift ohne anamnestischen Hinweis auf eine systemische Reaktion (z. B. ausschließliches Auftreten einer gesteigerten Lokalreaktion) sind keine Indikation zur SCIT (C, 4) [69, 156]. Die Indikation zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit Insektengift besteht obligat bei schwerer Allgemeinreaktion (Schweregrad III–IV; C, 2b) [15, 21, 117, 138]. Bei nicht lebensbedrohlicher systemischer Reaktion (Schweregrad I–II) sind weitere Faktoren wie potenzielle Maskierung von stärkeren Symptomen durch frühzeitige Therapie, besondere Exposition (z. B. Imker), erhöhtes Risiko schwerer Anaphylaxie (z. B. Mastozytose, erhöhte Serumtryptase), kardiovaskuläre Begleiterkrankung oder psychologische Faktoren (Angst, Lebensqualität) bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen [15, 21, 117, 138]. In Deutschland wird bereits beim Schweregrad II unabhängig von Begleitfaktoren die Indikation zur SCIT mit Insektengift gestellt.

Bei Kindern mit ausschließlich auf die Haut beschränkter systemischer Reaktion (Schweregrad I) wird eine Hyposensibilisierung nur in ausgewählten Fällen empfohlen, da schwerere Symptome durch neuerlichen Stich unwahrscheinlich sind (C, 2b) [67, 138]. Im höheren Erwachsenenalter sind systemische Reaktionen häufiger schwer, so dass die SCIT mit Insektengiften gerade bei Älteren indiziert sein kann [15, 138].

Die titrierte Hauttestung wird mit kommerziellen Bienen- und Wespengiftextrakten im Prick- und/oder Intrakutan-test durchgeführt. In Zweifelsfällen (systemische Reaktion trotz ausbleibender Hauttestreaktionen und negatives spezifisches IgE) kann die Diagnostik durch einen Basophilen-Allergenstimulationstest (Histaminfreisetzung, Leukotrienproduktion, Aktivierungsmarker CD63 oder CD203c) zum indirekten (zellulären) IgE-Nachweis ergänzt werden (C, 4). Zu diagnostischen Schwierigkeiten aufgrund unspezifischer IgE-Reaktivität gegen Insektengifte können vor allem bei Atopikern IgE-Antikörper gegen kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten (CCD) führen, die für 80 Prozent der Kreuzreak-

tionen mit unklarer klinischer Relevanz verantwortlich sind (D, 5) [15, 77]. Doppelsensibilisierungen können durch einen reziproken IgE-Inhibitionstest abgeklärt werden. In manchen Fällen kann die Diagnostik mit rekombinanten Allergenen hilfreich sein [116].

Zumindest bei schweren Stichreaktionen sollte die Mastzelltryptase bestimmt werden, da bei erhöhten Serumtryptasekonzentrationen (> 11,4 µg/l) und/oder Mastozytose ein besonderes Risiko besteht und eine lebenslange SCIT empfohlen wird (D, 5) [97, 138].

Zusätzlich erhält der Patient unter Berücksichtigung der Kontraindikationen ein „Notfallset“ zur Selbstmedikation mit Adrenalin als Autoinjektor, bei zu erwartenden respiratorischen Symptomen zusätzlich ein Adrenalin- oder β<sub>2</sub>-Sympathomimetikumpräparat zum Inhalieren, ferner ein Glukokortikoid und ein H1-Antihistaminikum (gelöst oder schnell löslich) zur oralen Einnahme [146].

## 8.3. Durchführung

Die Therapie wird stationär in einigen Tagen mit wässrigen kommerziellen Extrakten und diversen Steigerungsempfehlungen eingeleitet (C, 4) [16], kann aber auch wie bei Aeroallergenen ambulant und mit initial wöchentlichen Intervallen begonnen werden. Die vorwiegend in Deutschland übliche, sog. konventionelle Rush-SCIT, bei der nach einigen Tagen bzw. einer Woche die Maximaldosis erreicht wird (C, 4) [159], und die Ultra-Rush-Verfahren, die dieses Ziel in zwei bis drei Tagen anstreben (C, 4) [28, 29, 49], müssen stationär eingeleitet werden und bieten den Vorteil einer früh erreichten Erhaltungsdosis mit entsprechender Schutzwirkung, was insbesondere während der Flugzeit der Insekten und bei schwereren Reaktionen anzustreben ist.

Anschließend wird die Therapie ambulant mit einem (zugelassenen) wässrigen oder Depotpräparat in der Erhaltungsdosis von 100 µg des Insektengiftextrakts fortgesetzt, und der Injektionsabstand wird auf vier Wochen gesteigert (C, 4) [138]. In Fällen von Bienen- oder Wespengiftallergie mit besonderer Exposition oder erhöhtem Risiko schwerer Anaphyla-

xie wird eine Erhaltungsdosis von 200 µg empfohlen (B, 2b) [138].

In der Schweiz werden zudem etwa vierstündige Ultra-Rush-Verfahren zur Einleitung durchgeführt [80, 144, 152], die sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Die anschließende Nachbehandlung mittels Erhaltungsdosis erfolgt nach den üblichen Schemata in vier- bis sechswöchigen Abständen.

## 8.4. Therapiedauer, Verträglichkeit und Erfolgskontrolle

Die SCIT mit Insektengiften wird mindestens drei, besser fünf Jahre (A, 1b) [65, 138, 153] und bei besonderer Exposition oder erhöhtem individuellen Risiko einer schweren Reaktion (Leitlinie zur Insektengiftallergie [138]) länger durchgeführt. Bei Patienten mit außergewöhnlich hohen Risiken (z. B. Mastozytose) wird eine längere und zum Teil eine lebenslange SCIT empfohlen (D, 5) [65, 138]. Die Beendigung einer SCIT mit Insektengiften ist eine individuelle Entscheidung; Einzelheiten sind ausführlich dargestellt worden [21, 117, 138].

Systemische Nebenwirkungen wurden häufiger bei Bienen- als bei Wespengift-SCIT beobachtet (D, 5) [27, 171].

Ein ausbleibender Therapieerfolg kann durch einen kontrollierten Stich unter Klinikbedingungen nachgewiesen werden. Die Stichprovokation – optimalerweise sechs bis zwölf Monate nach Beginn der Behandlung – ist bei Patienten nach Berücksichtigung von Risikofaktoren zu erwägen, da ein fehlender Schutz eine erhöhte Gefährdung durch einen zukünftigen Insektenstich darstellen würde. Es gibt derzeit – außer der Stichprovokation – keine allgemein akzeptierten Parameter zur Überprüfung des Therapieerfolgs. Hierzu wird auf die aktuelle Leitlinie der DGAKI verwiesen [138].

Falls kein ausreichender Schutz unter 100 µg Insektengift zu erzielen ist, sollte die Erhaltungsdosis von 100 µg auf 200 µg Insektengift angehoben werden (A, 1b) [153]. Für Patienten mit Bienengiftallergie und besonderer Exposition (z. B. Imker) oder erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxie (z. B. Mastozytose) wird ebenfalls eine erhöhte Dosis empfohlen (D, 5) [138,

153]. Kommt es nach Beendigung der Behandlung wieder zu einer systemischen Reaktion nach einem Stich, sollte die SCIT erneut eingeleitet werden [138].

**Fazit:** Bei systemischen Reaktionen durch eine Hymenoptereingiftallergie (Biene, Wespe) ist die SCIT ausgezeichnet wirksam und sollte mindestens drei bis fünf Jahre durchgeführt werden, bei manchen Patienten lebenslang.

## 9. Sicherheit, Risikofaktoren und unerwünschte Wirkungen

### 9.1. Sicherheit und Risikofaktoren bei der SCIT

Schwere, lebensbedrohliche systemische Reaktionen treten sehr selten, d. h. in weniger als 1 von 10.000 Fällen auf (Einteilung gemäß Leitlinie „Summary of Product Characteristics [SPC]“: sehr häufig  $\geq 10\%$ , häufig  $\geq 1\%$  bis  $< 10\%$ , gelegentlich  $\geq 0,1\%$  bis  $< 1\%$ , selten  $\geq 0,01\%$  bis  $< 0,1\%$ , sehr selten  $< 0,01\%$ ) (A, 1a) [98]. Gemäß den Daten aus dem PEI (1991–2000) wurde eine Inzidenz von 0,002–0,0076 Prozent (bezogen auf Injektionen) bei nicht modifizierten Allergenextrakten und von 0,005–0,01 Prozent bei chemisch modifizierten Allergenextrakten (Allergoiden) errechnet (C, 4) [96]. Daten im Rahmen der Zulassungsverlängerungen zwischen 2001 und 2005 ergeben keine Hinweise auf eine veränderte Inzidenz schwerer unerwünschter Reaktionen gegenüber den im Jahr 2001 veröffentlichten Zahlen (Lüderitz-Püchel, PEI, persönliche Mitteilung). Bei Beachtung von Risikofaktoren (A, 1a) [98] sind schwere Reaktionen teilweise absehbar und durch Umsicht und Prophylaxe manchmal vermeidbar (Textkasten 11; D, 5). Entwickeln sich schwerste Reaktionen, treten diese bevorzugt als heftige bronchiale Obstruktion und seltener als anaphylaktischer Schock auf (A, 1a) [98]. Schwerwiegende Reaktionen können insbesondere bei Asthmaexazerbationen, gleichzeitiger Gabe von  $\beta$ -Blockern, unangemessener Dosissteigerung (z. B. trotz unerwünschter Begleitreaktionen bei der letzten Injektion), Nichtbeachtung der Wartezeit von mindestens 30 Minuten oder anschlie-

ßenden Kreislaufbelastungen (Textkasten 11; A, 1a) auftreten [25, 98]. Bei wiederholt auftretender unzureichender Compliance (z. B. Patient verbleibt nicht ausreichend lang in der Praxis, Intervallüberschreitungen, unangemessene körperliche Belastung oder vermeidbarer Allergenkontakt im zeitlichen Zusammenhang mit der Injektion) sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei unerwünschten Begleitreaktionen ist eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum möglich (B, 2b) [30, 144]. Systemische Reaktionen sind trotz dieser Prämedikation nicht ausgeschlossen.

### 9.2. Nebenwirkungen der SCIT

Bei Auftreten von gesteigerten Lokalreaktionen ( $> 10$  cm Durchmesser der Rötung und/oder Schwellung) an der Injektionsstelle empfiehlt es sich, bei der nächsten Injektion keine Dosissteigerung vorzunehmen oder auf eine bereits tolerierte Dosis gemäß Hersteller- und Gebrauchsinformationen zurückzugehen, bevor sie erneut gesteigert wird (D, 5). Verzögert auftretende (6–12 Stunden), gesteigerte Lokalreaktionen bieten kein erhöhtes individuelles Risiko für systemische Reaktionen [82].

Bei systemischen Reaktionen sollte die Entscheidung über die Fortsetzung oder den Abbruch der Therapie von einem Allergologen unter Abwägung der Risiken bei Therapiefortsetzung, der Dringlichkeit der Indikation und der Therapiealternativen getroffen werden. Zu diesem Zweck ist der Patient gegebenenfalls an den Arzt zu überweisen, der die Indikation zur SCIT ursprünglich gestellt hat. Mögliche Ursachen für die systemische Reaktion (z. B. zusätzliche Allergenexposition, Medikamenteneinnahme, Infekte, körperliche Anstrengung, sonstiger Stress, andere Belastungen oder Erkrankungen) sollten ermittelt und in Zukunft im Zusammenhang mit den Allergeninjektionen vermieden werden. Im Fall der Fortsetzung der Therapie sollte unbedingt eine deutliche Dosisreduktion um mindestens zwei bis drei Stufen (bei vorheriger Dosisverdoppelung) oder auf ein Viertel bis ein Achtel der letzten Dosis unter Berücksichtigung der Fach- und Ge-



## Offene Fragen zur SLIT\* (modifiziert nach [168])

- Optimale einzelne und kumulative Dosis\*\*\*? Frequenz der Applikation\*\* und Behandlungsdauer? Identisch für alle Allergene, saisonale bzw. ganzjährige?
- Größenordnung der Symptomverbesserung im direkten Vergleich mit der SCIT?
- Modifizierte Immunantwort durch die SLIT? Langfristiger Therapieerfolg? Welcher Verlauf nach Beendigung der Behandlung?
- Nebenwirkungsprofil bei der breiten Routineanwendung?
- Einfluss von Kofaktoren auf die Sicherheit (z.B. Anwendung von  $\beta$ -Blockern)?
- Compliance in kontrollierten Studien vergleichbar mit der Compliance bei Routineanwendung zu Hause über drei Jahre?
- Ursachen für den weniger überzeugenden Wirksamkeitsnachweis bei Kindern\*\*\*?

\* Einige der Fragen gelten in ähnlicher Weise für Produkte zur SCIT.

\*\* Für bestimmte Produkte (Gräserpollen-Allergentabletten) treffen die Fragen nicht zu bzw. konnten bereits in kontrollierten Studien beantwortet werden.

## Risikofaktoren bei der SCIT

- Aktuelle allergische Symptome und potenzielle Allergenbelastung
- Instabiles bzw. unzureichend behandeltes Asthma ( $FEV_1$  unter 70% vom Sollwert)
- Hoher Sensibilisierungsgrad der Patienten
- Inadäquate Dosissteigerung während der Einleitungstherapie
- Medikamentenanwendung ( $\beta$ -Blocker)
- Unangemessene Kreislaufbelastungen, starke körperliche Anstrengung, Sauna (kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion sollten Augmentationsfaktoren gemieden werden)
- Unangemessene Injektionstechnik
- Überdosierung des Allergenextraktes
- Vom Hersteller empfohlene Dosisreduktion bei Wechsel auf neue Packung (Produktionscharge) übersehen

Textkasten 10

Textkasten 11

brauchsinformation des jeweiligen Präparates erfolgen (D, 5).

Zirkulierende Immunkomplexe können im Verlauf einer SCIT entstehen; ihre klinische Relevanz ist jedoch unklar (C, 4). Die Häufigkeit des Auftretens von Granulomen hängt von der Art des verwendeten Extrakts oder der Applikationstechnik (z. B. nicht tief genug subkutan) ab (B, 2c) [164, 171] und ist am ehesten auf eine Fremdkörperreaktion zurückzuführen (C, 4) [59].

**Fazit:** Das Auftreten schwerer, potenziell lebensbedrohlicher systemischer Reaktionen bei der SCIT ist möglich, aber bei Einhaltung aller Sicherheitsmaßnahmen sehr selten. Die meisten unerwünschten Reaktionen sind leicht bis mittelschwer und lassen sich gut behandeln.

### 9.3. Sicherheit, Risikofaktoren und Nebenwirkungen bei der SLIT

Nebenwirkungen bei der SLIT sind dosisabhängig und treten abhängig vom Präparat bei 30 bis 70 Prozent der Betroffenen als lokale vorübergehende Schleimhautreaktionen (Juckreiz oder Missempfindungen in der Mundhöhle, Mundschleimhautschwellung, Halsreizung) auf. Diese sind vorwiegend milder

Ausprägung und nehmen ein bis drei Wochen nach Beginn der Therapie meist ab. Allerdings können ausgeprägte Lokalreaktionen aufgrund der anatomischen Lokalisation der Reaktionen potenziell lebensbedrohlich sein (z. B. Uvula- oder Larynxödem).

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist das Risiko bezüglich schwerer unerwünschter Reaktionen bei der SLIT geringer als bei der SCIT [96]. Während bei der SCIT ein sehr geringes Risiko für anaphylaktische, unter Umständen lebensbedrohlichen Reaktionen besteht (0,0004 Prozent pro Injektion; Daten 1981–2000 [96]), wurde dies für die SLIT nicht in gleicher Weise angenommen und die Häufigkeit schwerer, jedoch nicht lebensbedrohlicher Reaktionen zusammenfassend für mehrere Studien mit 0,0011 Prozent auf die Einnahme bezogen angegeben [6].

Eine Analyse schwerer unerwünschter Ereignisse im Rahmen der SLIT ergab eine Reaktion auf 285 Patienten (0,35%), bzw. 1,4 Reaktionen auf 100.000 Applikationen (0,0014%). In der Literatur finden sich vereinzelt Fallberichte zu systemischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen im Rahmen einer SLIT mit unterschiedlicher Dokumentationsqualität. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass dies

meist polysensibilisierte Patienten mit allergischem Asthma bronchiale betraf. Auch gastrointestinale Symptome werden im Rahmen der SLIT mit einer Häufigkeit von bis zu 30 Prozent der Patienten angegeben [6]. Postmarketing-Beobachtungen eines Gräserpollenprodukts (LS) zeigen, dass schwere unerwünschte Reaktionen selten sind (vier schwere unerwünschte Nebenwirkungen auf 4.500 verkaufte Packungen) und vorwiegend als Zungenschwellung oder Asthmaexazerbation auftreten (ALK-Abelló, Arzneimittelsicherheit, „data on file“). Eine Prämedikation mit nicht sedierenden Antihistaminika ist auch bei der SLIT potenziell geeignet, das Ausmaß lokaler Reaktionen zu vermindern (D, 5). Zu bedenken ist dabei, dass die Allergenapplikation ohne ärztliche Überwachung erfolgt und Nebenwirkungen nicht sofort behandelt werden können. Daher sollte der Patient einfache, gut verständliche Anweisungen bekommen, wie er sich im Fall von unerwünschten Reaktionen zu verhalten hat und bei Auftreten systemischer Reaktionen schnellstmöglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Bislang sind die Risikofaktoren für schwere allergische Reaktionen im Rahmen der SLIT aufgrund der vorliegenden Daten wie bei der SCIT unkontrolliertes

allergisches Asthma und Polysensibilisierung. Inwieweit weitere Augmentationsfaktoren der Anaphylaxie wie körperliche Anstrengung, übermäßiger Alkoholkonsum, Infekte und  $\beta$ -Blocker auch bei der SLIT relevant sind, muss zukünftig beobachtet werden. Entwickeln sich schwere Reaktionen, treten diese auch bei der SLIT bevorzugt als bronchiale Obstruktion auf.

**Fazit:** Abgesehen von sehr häufig bis häufig auftretenden, dosisabhängigen unerwünschten lokalen Symptomen im Mund- und Rachenraum sind systemische Reaktionen vorwiegend leichter Ausprägung nach einer SLIT bisher sehr selten beschrieben worden. Die SLIT zeigt im Hinblick auf anaphylaktische oder andere schwere systemische Reaktionen ein besseres Sicherheitsprofil als die SCIT.

## 10. Notfalltherapie

Systemische Reaktionen nach SIT treten meist innerhalb der ersten 30 Minuten nach Applikation des Allergens auf. Patienten müssen bei der SCIT deshalb mindestens 30 Minuten nach Injektion unter Beobachtung in ärztlicher Verantwortung bleiben und sollen jede auf eine allergische Reaktion verdächtige Symptomatik sofort melden. Systemische Reaktionen können bereits wenige Minuten nach Injektion einsetzen. Sie müssen wegen der Gefahr der raschen Verschlimmerung ohne Verzögerung behandelt werden (D, 5) [146]. Der Umgang mit obligaten Medikamenten (D, 5) [87] und Ausrüstungsgegenständen für den allergologischen Notfall (D, 5) [146] muss dem beteiligten Personal daher vertraut sein. Die Lagerung des Patienten, Adrenalin (i. m.), eine Infusionstherapie über einen großlumigen intravenösen Zugang und eine O<sub>2</sub>-Gabe gehören zu den Erstmaßnahmen. Behandelnder Arzt und Praxisteam müssen in kardiopulmonaler Reanimation geschult sein. Adrenalin ist zur Therapie der anaphylaktischen Reaktion besonders geeignet, so dass sein frühzeitiger Einsatz erwogen werden sollte. Gegebenenfalls können hierzu Autoinjektoren zur i. m. Injektion verwendet werden.

Systemische Reaktionen müssen rasch erkannt und umgehend therapiert werden. Zu den Anzeichen einer bedrohlichen Nebenwirkung zählen Brennen und Jucken von Handflächen und Fußsohlen, Niesattacken, generalisiertes Hautjucken und generalisierte Urtikaria, Schwellung von Zunge und Rachen/Kehlkopf, Dyspnoe, Tachykardie, Bradykardie, Übelkeit und Hypotonie. Im Allgemeinen treten zuerst Hautsymptome und Juckreiz auf. Die Symptome können nacheinander auftreten. Gelegentlich sind biphasische Verläufe zu beobachten.

Aus ethischen Gründen stehen bezüglich therapeutischer Empfehlungen zur Notfalltherapie kaum kontrollierte Studien zur Verfügung. Klinische Erfahrungen und Überlegungen anhand pathophysiologischer Zusammenhänge haben zu der von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften überarbeiteten Leitlinie zur Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen [146] geführt, die auch für die Akuttherapie des Notfalls im Rahmen einer SIT gilt.

Die dargestellten Empfehlungen gelten analog auch für anaphylaktische Reaktionen, welche im Rahmen einer SLIT auftreten.

Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion vom Schweregrad IV gelten die Empfehlungen der Bundesärztekammer zur kardiopulmonalen Reanimation [35] (verfügbar unter [www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=50906](http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=50906) oder [www.inm-online.de/pdf/Wissen/Reanimation/deutsches\\_aerzteblatt.pdf](http://www.inm-online.de/pdf/Wissen/Reanimation/deutsches_aerzteblatt.pdf)), die auf einer deutschen Übersetzung [53] der seit 2005 gültigen, internationalen Leitlinie des European Resuscitation Council (ERC; [www.erc.edu](http://www.erc.edu)) beruhen [52] und über die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) verfügbar sind ([www.divi-org.de/Leitlinien-des-Europae-an-Resusc.49.0.html](http://www.divi-org.de/Leitlinien-des-Europae-an-Resusc.49.0.html)).

**Fazit:** Das Risiko und die Folgen unerwünschter systemischer Reaktionen können durch Schulung des Personals, Beachtung der Sicherheitsstandards und rasche Notfallmaßnahmen wirksam vermindert werden.

## 11. Zukunftsperspektiven

Trotz der erzielten Erfolge sind Innovationen und Weiterentwicklungen wünschenswert, um die Wirksamkeit der SIT besonders für spezielle, komplexe Allergenquellen zu steigern, die Nebenwirkungsrate zu senken und die Compliance bei den Patienten zu erhöhen. Einige Ansätze erscheinen besonders interessant und werden teilweise bereits klinisch erprobt (Phase I/II):

- Diagnostik und Monitoring: Rekombinante Allergene, sog. „Markerallergene“ könnten sich als Instrumente erweisen, die die Auswahl der Patienten für die SIT erleichtern und eine Dokumentation der Immunantwort auf das verabreichte Präparat ermöglichen (Immunmonitoring).
- Optimierung der Applikation ohne Injektionen: Die Entwicklung einer mukosalen Toleranz durch höhere Allergendosen oder verbesserte Galenik sowie Zusatz von spezifischen Adjuvantien erscheint möglich. Dies eröffnet neue Perspektiven für orale bzw. lokale Applikationsformen.
- Schnellere Dosissteigerung: Wie bei der SCIT mit Insektengiftallergenen lässt sich auch die Dosis bei Inhalationsallergenen rascher steigern. Bei der SLIT wird in einigen Protokollen bereits sofort mit der Höchstdosis begonnen. Die Modifizierung der Allergene z. B. mit Formaldehyd oder Glutaraldehyd (Allergoidisierung) lässt eine schnelle Steigerung zu.
- Charakterisierung der Allergene: Der Einsatz von aufgereinigten oder biotechnologisch hergestellten, molekular charakterisierten Allergenen erlaubt langfristig die Komposition von optimierten Allergenpräparaten, welche die für die Therapie wichtigsten Allergene enthalten. Insbesondere bei komplexen Allergengemischen wie den Schimmelpilzen oder Nahrungsmitteln können Präparate produziert werden, die durch alleinige Extraktion nicht herzustellen sind und deren fortlaufende Qualität besser kontrolliert werden kann.
- Verbesserte Wirksamkeit: Durch die Identifikation der molekularen Wirk-

mechanismen der SIT eröffnen sich Wege der Therapieoptimierung durch Kombination von Allergenen und Allergenextrakten mit neu identifizierten Immunmodulatoren. Diese Moleküle sind oft mikrobiellen Ursprungs und interagieren an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunität und zählen entweder zu den Toll-like-Rezeptor-Agonisten oder zu den sog. unspezifischen Immunmodulatoren.

- Weniger Nebenwirkungen: Die Kombination der Allergene mit anderen Molekülen wie zusätzlichem Einsatz von Anti-IgE oder die Entwicklung von Allergenfragmenten, Faltungsvarianten oder Multimeren aus Allergenen eröffnen neue Therapieoptionen mit potenziell geringeren Nebenwirkungen. Die

Kombination aus subkutaner Allergenapplikation und Anti-IgE (Omalizumab) kann möglicherweise die Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis erhöhen. Diese Kombination käme allerdings aus ökonomischen Erwägungen nur in Einzelfällen infrage (D, 2b) [89, 91, 150], zumal Anti-IgE derzeit zu diesem Zweck nicht zugelassen ist. Interessant scheint die wissenschaftliche Erprobung dieser Kombination beim allergischen Asthma bronchiale.

- Anwendung der SCIT oder SLIT zur Allergieprävention: Erste Studien haben belegt, dass die SIT weitere Sensibilisierungen und die Entstehung von Asthma präventiv verhindert. Hier bedarf es weiterer Analysen auch mit anderen Präparaten, um eine derartige,

potenziell interessante Indikation zu belegen.

**Fazit:** Die SIT zeigt in vielen Bereichen, wie Allergencharakterisierung, Applikationswege, Adjuvanzen, Aufdosierung und präventive Aspekte, neue Entwicklungen, die teilweise bereits auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht werden.

Literatur in der Leitlinie auf der Homepage der GPA, [www.gpaev.de](http://www.gpaev.de)

*Korrespondenzadresse:*

*PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe*

*Allergie- und Asthma-Zentrum Westend*

*Spandauer Damm 130, Haus 9*

*14050 Berlin*

*E-Mail: [kleine-tebbe@allergie-experten.de](mailto:kleine-tebbe@allergie-experten.de)*

Serie: Pädiatrische Immunologie (11):

# Erhöhtes Serum-IgE und Ekzem – eine allergische Erkrankung oder ein angeborener Immundefekt?

Michael H. Albert, Lyn J. Kohl, Nikolaus Rieber, Lena F. Schimke, Gundula Notheis, Ellen D. Renner

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

Allergische Erkrankungen sind häufig mit erhöhten Serum-IgE-Spiegeln assoziiert. Erhöhte Serum-IgE-Spiegel – nicht selten im fünfstelligen Bereich – geben Anlass, differenzialdiagnostisch an Ursachen außerhalb des allergischen Formenkreises zu denken. So sollte nicht nur eine parasitäre Infektion ausgeschlossen werden, son-

dern auch an angeborene Störungen des Immunsystems gedacht werden. Insbesondere wenn rezidivierende Infektionen oder Infektionskomplikationen hinzutreten, kommen differenzialdiagnostisch eine Reihe von angeborenen Störungen des Immunsystems – sog. Primäre Immundefekterkrankungen (PID) – in Betracht.

## Was ist ein Primärer Immundefekt (PID)?

PID sind seltene Erbkrankheiten des Immunsystems. Hierbei können überwiegend monogenetische Defekte in der Erb-anlage zu einer angeborenen Abwehrschwäche gegenüber einem engen Er-

regerspektrum (z. B. opportunistische atypische Mykobakterien-Infektionen bei IL-12/INF $\gamma$ -Achsendefekten) bis zum Gesamtspektrum an Krankheitserregern bei einem SCID (= severe combined immunodeficiency) führen [21, 26]. In der Serie „Pädiatrische Immunologie“ dieser Zeitschrift wurde anhand von Beispielen aufgezeigt, wie sich Kinder mit und ohne angeborenem Immundefekt unterschei-

den. Der Artikel „Das infektanfällige Kind – praktisches Vorgehen“ in Heft 2/2008 gibt einen Überblick, bei welchem Kind an einen Immundefekt zu denken ist und was diagnostisch sinnvoll ist, um den Verdacht auf einen PID zu erhärten.

Zusammengefasst sind wiederholte, lang und schwer verlaufende Infektionen, die nicht durch eine organische Fehlbildung oder eine andere Ursache erklär-

bar sind, ein Hinweis auf einen PID. Sekundäre Ursachen für eine Infektanfälligkeit treten z. B. bei chronischen Viruserkrankungen wie HIV oder bei akutem Eiweißverlust wie bei Verbrennungen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf.

## Was sind Primäre Immundefekte mit erhöhtem Serum-IgE und Ekzem?

Erhöhte Serum-IgE-Spiegel und chronisches Ekzem gelten als Leitsymptome von Erkrankungen des allergischen Formenkreises. Aber auch bei einer ganzen Reihe von PID können erhöhte Serum-IgE-Spiegel und chronisches Ekzem auftreten. Hierzu gehören unter anderem die Hyper-IgE-Syndrome, das IPEX-Syndrom (= Immunedysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked), das Wiskott-Aldrich-Syndrom, das Comèl-Netherton-Syndrom, das Omenn-Syndrom, die Cartilage-Hair-Hypoplasia (CHH, Knochen-Haar-Hypoplasie) und das atypische, komplette DiGeorge-Syndrom. Für alle diese PID gibt es mittlerweile eine Assoziation mit einem oder mehreren Gendefekten (siehe Tab. 1).

### Hyper-IgE-Syndrome

Die Unterscheidung zwischen einer schweren atopischen Dermatitis und einem der Hyper-IgE-Syndrome ist klinisch eine Herausforderung. Da viele Symptome des HIES erst im Laufe des Lebens hinzutreten oder erkennbar sind, bereitet die Abgrenzung eines HIES gegenüber einer schweren Neurodermitis vor der Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik große Schwierigkeiten. Hyper-IgE-Syndrome (HIES, OMIM #147060, #243700) kennzeichnen sich durch die klinische Trias

- (1) Ekzem mit erhöhtem Serum-IgE-Spiegel (>2000 IU/ml bzw. 2 SD über der altersentsprechenden Norm),
- (2) rezidivierende Staphylokokken-Abzesse der Haut und
- (3) Pneumonien mit Pneumatozelenbildung [1, 4, 8].

Das klassische autosomal dominant vererbte Hyper-IgE-Syndrom wird durch

## Übersicht über Klinik, Genetik und immunologische Merkmale bei einer Auswahl an primären Immundefekten mit Ekzem und erhöhtem Serum-IgE

PID Syndrome mit erhöhtem Serum-IgE und Ekzem	Klinik	Gendefekt(e)	Immundefektcharakteristika
Hyper-IgE-Syndrome (HIES)  <i>Formen:</i> Autosomal dominanter Erbgang (AD-HIES)  Autosomal rezessiver Erbgang (AR-HIES)	Staphylokokken-Abzesse Lungenentzündungen Neugeborenenekzem  Pneumatozelenbildung Assoziierte Skelett- und Bindegewebsveränderungen  Virale Infektionen ZNS-Beteiligung	STAT3  <i>Tyk2, Dock8</i> und weitere	Kombinierter Immundefekt durch Defekte im Zytokinsignaling TH17-Zellbildungsstörung
IPEX-Syndrom (Immunedysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)	Chronische Diarrhö Endokrinopathie Schwere Gedeihstörung	FOXP3	Bildungs- und Funktionsstörung regulatorischer T-Zellen
Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	Rezidivierende Infektionen Petechien Erhöhtes Malignomrisiko	WAS	Thrombozytopenie Kombinierter T-, B- und NK-Zelldefekt
Comèl-Netherton-Syndrom	Ichthyosis Bambushaar Allergien Rezidivierende Infektionen Schwere Gedeihstörung	SPINK5	Oligoklonale T-Zellen und reduzierte B-Zellen Schwerer kombinierter Immundefekt
Omenn-Syndrom	Schwere virale und bakterielle Infektionen Schwere Gedeihstörung	RAG, ARTEMIS, IL-7R, RMRP, ADA und weitere	T-zellulärer Immundefekt Lymphopenie Anämie
Cartilage-Hair-Hypoplasia-Syndrom (Knochen-Haar-Hypoplasie-Syndrom)	Disproportionierter Kleinwuchs Spärliches, dünnes Haar Hypoplastische Anämie Morbus Hirschsprung Infektionen Erhöhtes Malignomrisiko	RMRP	T-zellulärer Immundefekt Lymphopenie Anämie
Atypisches komplettes DiGeorge-Syndrom	Herzfehler Tiefsitzende Ohren Thymushypoplasie Gaumenspalte Hypocalcämie	22q11-Deletionen  TBX1	Variable T-Zelldefizienz

Tab. 1

Mutationen im STAT3-Gen verursacht [9, 19, 24]. Es ist assoziiert mit nicht-immunologischen Symptomen wie verzögertem Milchzahnwechsel, Skoliose, Überstreckbarkeit der Gelenke und charakteristischen Gesichtszügen. Neben diesem klassischen HIES gibt es auch Patienten mit einem ähnlichen klinischen Phänotyp (erhöhter Serum-IgE Spiegel, Ekzem, gehäufte Infektionen von Haut und Lunge), die einen autosomal rezessiven Erbgang aufweisen (AR-HIES) [23]. AR-HIES-Patienten haben im Gegensatz zum klassischen HIES keine Krankheitszeichen an Skelett und Bindegewebe und weisen einen T-Zelldefekt auf. In der Folge treten schwere, chronisch rezidivierende *Mollusca contagiosa*, Herpes simplex-, Varicella-Zoster-Infektionen und ZNS-Erkrankungen auf. Seit der Erstbeschreibung 2004 wurden weitere Patienten mit autosomal rezessivem Hyper-IgE-Syndrom in der Literatur beschrieben [18, 20]. Bei einer autosomal-rezessiven HIES-Variante gelang der Nachweis einer homozygoten *Tyk2*-(tyrosine kinase 2)-Mutation [18]. In den 2004 beschriebenen AR-HIES-Patienten [23] konnten keine *Tyk2*- oder *STAT3*-Mutationen [9, 32] gefunden werden. Ob diese Patienten Träger der gerade veröffentlichten *DOCK8*-Mutationen sind, ist noch nicht bekannt [34].

Eine frühe Diagnose ist beim HIES essenziell, um Infektionskomplikationen – wie Pneumatozelenbildung nach Pneumonie oder Lungenabszess – zu vermeiden und die Prognose der Patienten zu verbessern. Bei guter Lungenfunktion haben HIES-Patienten eine annähernd normale Lebenserwartung.

Die Therapie ist limitiert auf eine symptomatische Therapie mit einer Staphylokokken-wirksamen Antibiotikadauerprophylaxe, falls nötig antimykotischer Therapie und chirurgischer Abszessspaltung. Eine Entfernung von Pneumatozelen der Lunge sollte sehr zurückhaltend und nur nach wirkungsloser konservativer Therapie erfolgen. Eine Lungenteilresektion bedeutet keine Heilung der Grunderkrankung und ist als prognostisch ungünstig zu betrachten. Pneumatozelen können sich auch im späteren Verlauf noch spontan deutlich zurückbilden.

## IPEX-Syndrom

Die Symptome des IPEX-Syndroms (= Immunedysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) sind schwere, ab dem Säuglingsalter auftretende, nicht-infektiöse Enteropathie, autoimmune Endokrinopathie, chronische ekzematöse Dermatitis und rezidivierende Infektionen [6]. Dieser X-chromosomal vererbte Immundefekt wird durch Mutationen im *FOXP3*-Gen verursacht. *FOXP3* spielt eine entscheidende Rolle bei der Produktion von regulatorischen T-Zellen (Treg). Treg-Zellen haben immunregulatorische Aufgaben. Meist finden sich normale bis erhöhte Immunglobulinpiegel. Bereits in der Neonatalperiode kann es zu schweren Autoimmunphänomenen mit Diabetes mellitus Typ 1, Thyreoiditis, hämolytischer Anämie, autoimmuner Thrombozytopenie, Nephro- und Hepatopathie kommen. Daher ist eine frühzeitige Immunsuppression für das Überleben der Patienten essenziell. Primär und auch sekundär besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen durch ein breites Erregerspektrum. Ohne Stammzelltransplantation ist die Prognose meist infaust. Selbst bei frühzeitiger Stammzelltransplantation besteht eine hohe Letalität, so dass wenige Patienten das erste Lebensjahr überleben. Nur bei sehr milden Krankheitsverläufen ist ohne Transplantation ein Überleben bis zum 30. Lebensjahr beobachtet worden [6].

## Wiskott-Aldrich-Syndrom

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS, OMIM #301000) ist durch die klinische Trias von Infektionsanfälligkeit, Ekzemen und Thrombozytopenie gekennzeichnet [27, 31]. Nicht alle Patienten zeigen die volle Ausprägung des Krankheitsbildes; Ekzem und Immundefekt können auch fehlen oder nur mild ausgeprägt sein. Diese leichtere Form ohne Immundefekt wird auch als X-gebundene Thrombozytopenie (XLT) bezeichnet. Patienten haben eine chronische oder intermittierende Thrombozytopenie mit Neigung zur Hämatombildung. WAS und XLT werden durch Mutationen im X-chromosomal ko-

dierten Gen *WASP* verursacht. Das Protein *WASP* kontrolliert das Zytoskelettarrangement, bestimmte Signaltransduktionswege und die Zellmigration in hämatopoetischen Zellen. Die Patienten weisen einen kombinierten Immundefekt mit reduzierter Lymphozytenfunktion von T-, B- und NK-Zellen auf. Meist haben die Patienten im Serum erniedrigte IgM-, normale IgG- und erhöhte IgA- und IgE-Spiegel. Die Fähigkeit zur Produktion von spezifischen Antikörpern gegen Polysaccharide ist eingeschränkt und es sind keine Isohämagglutinine im Serum nachweisbar. Eine frühzeitige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation gilt als kurative Standardtherapie. Langzeitbeobachtungen über Erfolg und Nebenwirkungen zu ersten klinischen Versuchen einer hämatopoetischen Stammzellentherapie liegen noch nicht vor [3].

## Comèl-Netherton-Syndrom

Das Comèl-Netherton-Syndrom (OMIM #256500) ist eine seltene, autosomal rezessive Erkrankung. Sie wird durch eine angeborene Ichthyosis, Bambushaar, Atopie und rezidivierende Infektionen charakterisiert [5, 22, 30]. Im peripheren Blut findet man eine Eosinophilie und ein erhöhtes Serum-IgE. Direkt nach Geburt fallen die Kinder durch eine ichthyosiforme Erythrodermie auf. Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Infektionen und chronische Hautinflammationen führen in den ersten Lebensjahren zu einer teils sehr ausgeprägten Gedeihstörung mit sekundärem Minderwuchs. Insbesondere im ersten Lebensjahrzehnt kommt es zu schweren Infektionen. Diese führen zu einer Mortalität von 20 Prozent im ersten Lebensjahr [11]. Mutationen im Gen *SPINK5*, lokalisiert auf Chromosom 5q32, führen zu einer fehlenden oder reduzierten Expression von LEKTI [5]. LEKTI reguliert die Desquamation und Matrixentwicklung der Haut [10]. Es wird angenommen, dass eine LEKTI-Expression in den Hassallschen Körperchen des Thymus Aufgaben in der T-Zellentwicklung hat [15]. Patienten zeigen einen breit gefächerten Immundefekt, der sich durch eine reduzierte spezifische Antikörper-

bildung gegen Pneumokokken-Antigen und das Neoantigen Bakteriophage phiX174, eine reduzierte NK-Zellzytotoxizität und verminderte B-Gedächtniszellzahl im peripheren Blut auszeichnet [7, 12, 22, 28]. Es empfiehlt sich, eine immunologische Diagnostik mit Quantifizierung der Immunglobuline (IgG, IgM, IgA, IgE) und Lymphozyten inklusive B-Zellsubpopulationen durchzuführen. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einem Omenn-Syndrom ist eine funktionelle Lymphozytenprüfung durch Mitogen- und Antigenstimulation zu empfehlen.

Da im ersten Lebensjahr die Gedeihstörung mit multiplen Nahrungsunverträglichkeiten im Vordergrund steht, ist für viele Patienten eine teilparenterale Ernährung oder eine PEG-Sonde temporär unumgänglich. Trotz täglich mehrfacher Hautpflege mit rückfettenden Lotionen und möglichst geringem Gebrauch von steroidhaltigen Lotionen belastet ein ständiger antihistaminikaresistenter Juckreiz die Patienten.

Erste Berichte über den Einsatz von Immunglobulinen zeigen ein besseres Gedeihen, eine reduzierte Inflammation der Haut und eine Abnahme der Infektionsanfälligkeit [22]. Die Prognose ist nach den ersten Lebensjahren gut. Einzelfallberichte beschreiben allerdings maligne Hautveränderungen bei jungen Erwachsenen mit Comèl-Netherton-Syndrom [13].

## Omenn-Syndrom

Das Omenn-Syndrom beginnt meist im Neugeborenenalter mit einer generalisierten Erythrodermie [29]. Ausgeprägte Lymphadenopathie, chronische Diarrhö, Alopezie, Hepatosplenomegalie und Autoimmunität gehören neben schweren rezidivierenden Infektionen zum klinischen Bild. Ein schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) kann frühzeitig zu fulminanten und fatalen Infektionen mit Bakterien, Viren und Pilzen führen. Unterschiedlichste genetische SCID-Defekte wie hypomorphe Mutationen in RAG1, RAG2, ARTEMIS, ADA, IL7R $\alpha$ , DNA Ligase IV und weiteren Genen können zum

Omenn-Syndrom führen. Hypomorphe Mutationen in diesen Genen ermöglichen eine klonale Entwicklung autoaggressiver T-Zellen, was zum klinischen Phänotyp des Omenn-Syndroms führt. Diese Zellen induzieren eine massive Entzündung ähnlich einer Graft-versus-Host-Erkrankung. Im Labor finden sich eine Lymphozytose mit hoher Zahl an aktivierten T-Zellen, eine ausgeprägte Eosinophilie (oft > 1000/ $\mu$ L) und hohe Serum-IgE-Spiegel trotz quantitativ verminderter B-Zellen. Im Gegensatz zu SCID-Genmutationen, die zu einem kompletten Funktionsverlust führen, können Lymphozyten von Omenn-Patienten eine partielle Proliferation auf Mitogen und Antigen zeigen.

Die Therapie besteht in einer aggressiven immunsuppressiven Behandlung und zügiger allogener Stammzelltransplantation. Ohne Transplantation ist die Prognose fatal.

## Atypisches, komplettes DiGeorge-Syndrom (Mikrodeletionssyndrom 22q11)

Das DiGeorge-Syndrom (DGS, OMIM #188400) ist eine Ausprägung des Mikrodeletionssyndroms 22q11, zu dem u. a. auch das Shprintzen-Syndrom (Velo-cardio-faziales Syndrom) gehört. Dem DGS liegt eine fehlerhafte Entwicklung der 3. und 4. Schlundtasche zugrunde, die zu den charakteristischen Anomalien wie Herzfehler, Thymushypoplasie und Hypoparathyreoidismus führt. Nicht immer liegen beim DGS Mikrodeletionen auf dem Chromosom 22 vor, auch Punktmutationen im *TBX1*-Gen oder unbekannte Veränderungen können ursächlich sein [33]. Häufig wird die Diagnose eines DGS im Rahmen eines prä- oder neonatal aufgefundenen schweren Herzfehlers gestellt. Der Immundefekt bei Patienten mit DGS kann sehr variabel ausgeprägt sein, vom völligen Fehlen der T-Zellen bis zu fast normaler T-Zellzahl und -funktion. Charakteristisch ist die verminderte Produktion von T-Zellen, die durch einen Mangel an funktionellem Thymusgewebe bedingt ist. Dementsprechend besteht eine erhöhte Infektionsanfälligkeit v. a. für virale und Pilzinfektionen. Sekundäre Funk-

tionseinschränkungen der B-Zellen sind möglich. Der T-Zelldefekt ist vor allem in den ersten Lebensmonaten ausgeprägt und kann sich bis zum Ende des ersten Lebensjahres verbessern oder sogar normalisieren. Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen. Neugeborene mit schwerer T-Zelldefizienz können unter entsprechenden prophylaktischen Maßnahmen wie *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe, Bestrahlung von Blutprodukten etc. für eine bestimmte Zeit beobachtet werden, um zu sehen, ob sich der Immundefekt im Verlauf verbessert. Bei Persistenz eines schweren Immundefekts muss eine Stammzell- oder Thymustransplantation angestrebt werden [14, 16].

Bei Patienten mit atypischem, komplettem DiGeorge-Syndrom können sich trotz stark reduzierter T-Zellen oligoklonale T-Zellen entwickeln, die zu erhöhten Serum-IgE-Spiegeln und einem klinischen Bild ähnlich dem Omenn-Syndrom führen.

## Cartilage-Hair-Hypoplasia (Knochen-Haar-Hypoplasie)

Die Cartilage-Hair-Hypoplasia (CHH; Knorpel-Haar-Hypoplasie) oder metaphysäre Chondrodysplasie Typ McKusick (OMIM #250250) ist eine autosomal rezessive Form der Skelettdysplasie und häufig mit einem Immundefekt verbunden [17]. Die vielschichtigen Krankheitsmerkmale der CHH sind disproportionierter Kleinwuchs, spärliches, dünnes Haar, hypoplastische Anämie insbesondere in der frühen Kindheit, Morbus Hirschsprung, defekte Spermatogenese und erhöhtes Malignomrisiko. Insgesamt besteht eine hohe Variabilität in der Ausprägung der Krankheitsmerkmale. Die krankheitsauslösende Mutation wurde im Gen *RMRP*, das eine Endoribonuklease kodiert, entdeckt [25]. Die Endoribonuklease ist an der Prozessierung von Vorläufer-rRNA und von RNA-Primern für die mitochondriale DNA-Replikation beteiligt. Der Kleinwuchs beruht auf einer metaphysären Dysplasie. Ab dem Alter von sechs bis neun Monaten zeigen Röntgenaufnahmen betroffener Kinder kurze, dicke Röhrenknochen mit

metaphysären Auftreibungen und Unregelmäßigkeiten. Des Weiteren weisen die Patienten häufig Zahnanomalien in Form angekerbter Schneidezähne, kleiner oder zusammengewachsener Zähne auf. Die Haare sind fein und spärlich. Anfälligkeit für Infektionen besteht gegenüber Viren, Bakterien und Pilzen. Mehrfach beschrieben sind protrahierte, schwere Verlaufsformen von Varizelleninfektionen mit hämorrhagischen Blasen, hohem Fieber und auch tödlichen Verläufen. Solch schwere Verläufe deuten auf einen schweren zellulären Immundefekt [21]. Patienten zeigen meist einen moderaten T-zellulären Immundefekt mit verminderter Stimulationsantwort auf Mitogene, teilweise gepaart mit Lymphopenie (oft betonte Verminderung der CD4 T-Zellen) und einem Mangel an Immunglobulinen. Eine makrozytäre bis normozytäre Anämie mit verminderten Retikulozyten ist die Folge einer gestörten Erythropoese. Häufig ist ein relativ milder klinischer Phänotyp mit nur geringer Anfälligkeit für schwere Infektionen. CHH-Patienten können selten aber auch einen schweren kombinierten Immundefekt (SCID) aufweisen und hierbei die Sonderform eines Omenn zeigen [21]. Dann kann eine Stammzelltransplantation den Immundefekt heilen [2]. Ein Immunglobulinmangel ist eine Indikation zur regelmäßigen Immunglobulinsubstitution. Der bei CHH gehäuft auftretende M. Hirschsprung muss frühzeitig chirurgisch therapiert werden. Der Wachstumsdefekt der Knochen spricht nicht auf die Behandlung mit Wachstumshormon an. Die Lebenserwartung ist abhängig von der Schwere des Immundefekts, häufig ist mit einer normalen Lebenserwartung zu rechnen.

## Diagnostisches Vorgehen

Bei PID-Patienten steht die Infektionsanfälligkeit im Vordergrund. Die Infektionsanfälligkeit kann sehr mild (Ekzem und im Verlauf erste Abszesse beim HIES), aber auch sehr stark (fulminante Infektionen beim Omenn-Syndrom) ausgeprägt sein. Die Infektionsanfälligkeit ist nicht immer das obligate Symptom, um an einen PID zu denken. Eine ausführliche Anamnese sollte die Erstellung eines Stammbaums mit der Frage Infektionsanfälligkeit, Fehlgeburten/Aborte und Konsanguinität in der Familie einschließen. Klinische Untersuchungsbefunde wie Bambushaar (Netherton-Syndrom), Doppelreihenbildung der Milchzähne (autosomal dominantes HIES), Geleithstörung oder seit Geburt bestehende schwere chronische Durchfälle (IPEX-Syndrom) können Leitsymptome für den zugrunde liegenden Immundefekt sein.

Die Basisdiagnostik besteht in der Bestimmung des Blutbilds mit Differenzierung, Serum-Immunglobulinen und der Bestimmung der spezifischen Antikörperbildung. Hinter einer Lymphopenie mit Ekzem und erhöhten Serum-IgE-Spiegeln kann sich ein Omenn-Syndrom verbergen, das als schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) ein immunologischer Notfall ist und sofortigen Handelns bedarf. Insgesamt gilt, dass bei quantitativen oder qualitativen Aberrationen dieser Befunde gezielte weitere Untersuchungen in einem Zentrum für Primäre Immundefekte erfolgen sollten, um frühzeitig die Diagnose molekulargenetisch zu sichern und die adäquate Therapie einleiten zu können.

## Therapiemöglichkeiten

Je nach Diagnose muss eine symptomatische Therapie mittels frühzeitiger Antibiotikagabe, Antibiotikadauerprophylaxe oder Immunglobulinsubstitution durchgeführt werden. Bei schweren Immundefekten kann eine Stammzelltransplantation oder Gentherapie nötig sein. Allgemein gilt, dass eine frühzeitige Diagnose vor Infektionskomplikationen für die Lebensqualität essenziell ist und die Prognose des Patienten entscheidend verbessert. Immer sollte eine frühzeitige antibiotische, antimykotische und antivirale Therapie und ggf. auch der prophylaktische Einsatz von Antiinfektiva erwogen werden.

## Zusammenfassung

Dieser Übersichtsartikel soll eine Hilfestellung sein, bei Patienten mit Leitsymptomen wie Ekzem und erhöhtem Serum-IgE-Spiegel differenzialdiagnostisch an einen Primären Immundefekt zu denken und die Warnzeichen zu erkennen. Denn die frühe Diagnosestellung ist für die Prognose der Patienten essenziell. Hinter jedem Patienten mit Ekzem, erhöhtem Serum-IgE und rezidivierenden Infektionen, Infektionskomplikationen oder einem Minderwuchs kann sich die Diagnose eines Primären Immundefekts verbergen.

*Korrespondenzadresse:*

*PD Dr. med. Ellen D. Renner*

*Dr. von Haunersches Kinderspital*

*Ludwig-Maximilians-Universität*

*Lindwurmstr. 4, 80337 München*

*E-Mail: Ellen.Renner@med.uni-muenchen.de*

## Literatur

[1] Belohradsky BH, Daumling S, Kiess W, Griscelli C: [The hyper-IgE-syndrome (Buckley- or Job-syndrome)]. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1987; 55: 1–39.

[2] Berthel F, Siegrist CA, Ozsahin H, Tuchschnid P, Eich G, Superti-Furga A et al.: Bone marrow transplantation in cartilage-hair hypoplasia: correction of the immunodeficiency but not of the chondrodysplasia. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 286–290.

[3] Boztug K, Dewey RA, Klein C: Development of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich

syndrome. *Current opinion in molecular therapeutics* 2006; 8: 390–395.

[4] Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ: Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59–70.

[5] Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD et al.: Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 141–142.

[6] Gambineri E, Perroni L, Passerini L, Bianchi L, Do-

glioni C, Meschi F et al.: Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1105–1112 e1101.

[7] Greene SL, Muller SA: Netherton's syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 329–337.

[8] Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F,

Hill SC, Malech HL et al.: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 692–702.

[9] Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N et al.: STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 1608–1619.

[10] Jayakumar A, Kang Y, Henderson Y, Mitsudo K, Liu X, Briggs K et al.: Consequences of C-terminal domains and N-terminal signal peptide deletions on LEKTI secretion, stability, and subcellular distribution. *Arch Biochem Biophys* 2005; 435: 89–102.

[11] Jones SK, Thomason LM, Surbrugg SK, Weston WL: Neonatal hypernatraemia in two siblings with Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 1986; 114: 741–743.

[12] Judge MR, Morgan G, Harper JI: A clinical and immunological study of Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 1994; 131: 615–621.

[13] Katugampola RP, Finlay AY, Harper JI, Dojcinov S, Maughan TS: Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorder following cardiac transplantation in a 15-year-old boy with Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1041–1046.

[14] Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, Rao PN, Aziz N, McGhee SA et al.: Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 908–915.

[15] Magert HJ, Kreuzmann P, Standker L, Walden M, Drogemüller K, Forssmann WG: LEKTI: a multidomain serine proteinase inhibitor with pathophysiological relevance. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 573–576.

[16] Markert ML, Devlin BH, Chinn IK, McCarthy EA: Thymus transplantation in complete DiGeorge anomaly. *Immunologic research* 2009; 44: 61–70.

[17] McKusick VA, Eldridge R, Hostetler JA, Ruangwit U, Egeland JA: Dwarfism in the Amish. II. Cartilage-Hair Hypoplasia. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1965; 116: 285–326.

[18] Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S et al.: Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25: 745–755.

[19] Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T et al.: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007.

[20] Moin M, Farhoudi A, Movahedi M, Rezaei N, Pourpak Z, Yeganeh M et al.: The clinical and laboratory survey of Iranian patients with hyper-IgE syndrome. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 898–903.

[21] Ochs HD, Smith CIE, Puck JM: *Primary Immunodeficiency Diseases – A Molecular And Genetic Approach* 2nd ed. Oxford University Press: New York, NY 2006.

[22] Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G et al.: *Comel-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 536–543.

[23] Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M et al.: Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004; 144: 93–99.

[24] Renner ED, Torgerson TR, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, Golob K, LaFlam T et al.: STAT3 mutation in the original patient with Job's syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 1667–1668.

[25] Ridanpaa M, van Eenennaam H, Pelin K, Chadwick

R, Johnson C, Yuan B et al.: Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell* 2001; 104: 195–203.

[26] Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic disorders in infants & children*. Elsevier Saunders: Philadelphia, Pennsylvania 2004.

[27] Thrasher AJ: WASp in immune-system organization and function. *Nature reviews* 2002; 2: 635–646.

[28] Van Gysel D, Koning H, Baert MR, Savelkoul HF, Neijens HJ, Oranje AP: Clinico-immunological heterogeneity in Comel-Netherton syndrome. *Dermatology* 2001; 202: 99–107.

[29] Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM: Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1082–1086.

[30] Wilkinson RD, Curtis GH, Hawk WA: Netherton's Disease; Trichorrhexis Invaginata (Bamboo Hair), Congenital Ichthyosiform Erythroderma and the Atopic Diathesis. A Histopathologic Study. *Arch Dermatol* 1964; 89: 46–54.

[31] Wiskott A: Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? *Montasschr Kinderheilkd* 1937; 68: 212–216.

[32] Woellner C, Schaffer AA, Puck JM, Renner ED, Knebel C, Holland SM et al.: The hyper IgE syndrome and mutations in TYK2. *Immunity* 2007; 26: 535; author reply 536.

[33] Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, et al.: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1366–1373.

[34] Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ et al.: Combined Immunodeficiency Associated with DOCK8 Mutations. *N Engl J Med* 2009

## Der pneumologische Fall

# Fernseher raubt den Atem

Dorle Hahn<sup>1</sup>, Matthias Viemann<sup>1</sup>, Jose Morcate<sup>2</sup>, Marc Willenberg<sup>2</sup>, Holger Köster<sup>1</sup>, Jürgen Seidenberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Neonatologie und Intensivmedizin, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, Klinikum Oldenburg

<sup>2</sup> Klinik für Neugeborenen- und Kinderchirurgie, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, Klinikum Oldenburg

Einem zweijährigen Mädchen war in einem unbeobachteten Moment beim Spielen ein großer Fernseher aus einer Höhe von 60 cm auf den Oberkörper gefallen. Es entwickelte umgehend eine deutliche Dyspnoe mit Hautemphysem. Eine Computertomographie und Rönt-

genaufnahme des Thorax zeigte einen ausgeprägten Pneumothorax beidseits mit Mediastinal- und Hautemphysem (siehe Abb. 1–3).

Nach Intubation und Anlage von Thoraxdrainagen kam es nur zu einer unzureichenden Besserung. Die beidseits an-

gelegten Drainagen förderten weiterhin, so dass der Entschluss zur Bronchoskopie gefasst wurde. Endoskopisch war ein deutlicher Tracheallängsriss in einer Länge von 1,3 cm bis kurz vor die Carina reichend in der Pars membranacea nachweisbar (siehe Abb. 4).

Zunächst wurde konservativ vorgegangen, was in der Vergangenheit bei einem ähnlich gelagerten Fall (s. u.) erfolgreich gewesen war: antibiotische Therapie zur Vermeidung einer Mediastinitis, maschinelle Beatmung, tiefe Sedierung. Nach ei-



Abb. 1: Röntgen-Thorax mit ausgeprägtem Hautemphysem und beideseitigem Pneumothorax.

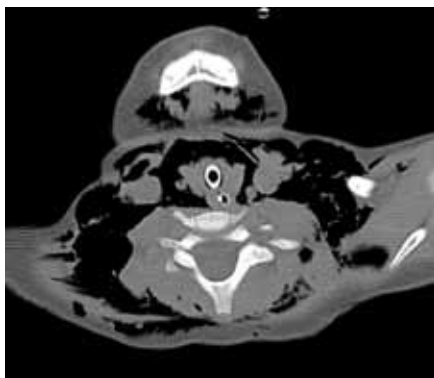


Abb. 2: Computertomographie mit deutlichem Hautemphysem auch im Halsbereich.



Abb. 3: Bronchoskopischer Blick entlang des Trachealtubus mit bullöser Pharynxschleimhaut bei massivem Emphysem.

ner Woche wurde eine erneute Bronchoskopie durchgeführt, bei der sich der Tracheallängsriss unverändert ohne Tendenz zur fibrinösen Verklebung zeigte. Hiermit war die Indikation zum operativen Verschluss der Trachea gestellt. Das Mädchen wurde in Linksseitenlage thorakotomiert und die Trachea retropleural aufgesucht. Es stellte sich eine fast 3 cm lange (bronchoskopisch nur 1,3 cm sichtbare) Verletzung zwischen Pars membranacea und Pars cartilaginea dar, die spannungsfrei und ohne Patcheinlage verschlossen werden konnte. Zwei Tage später war die Extubation möglich, das Mediastinal- und das Hautemphysem waren rasch rückläufig. Bei der drei Monate später durchgeführten Kontroll-Bronchoskopie war die Trachealruptur regelrecht ohne Stenosierung abgeheilt (Abb. 5).

Einige Monate zuvor war es in ähnlicher Weise bei einem gleichaltrigen Mädchen nach einem Sturz mit dem Brustkorb auf einen Stuhl zu einer etwas höher gelegenen Ruptur der Pars membranacea ohne Verletzung der Trachealknorpel gekommen. Auch hier bestand sofort ein massives Hautemphysem, so dass vom Notarzt Einschnitte zur Entlastung des Emphysems und eine Nottracheotomie durchgeführt wurden. Dennoch gelang es, allein durch Sedierung und Beatmung mit einem sehr tief liegenden und somit die Verletzung passierenden Tubus einen fibrinösen Verschluss der Ruptur zu erhalten, so dass eine Operation vermieden werden konnte.

Trachealrupturen sind bei stumpfen Thoraxtraumata selten und immer als potenziell lebensbedrohlich anzusehen. Da bei solchen Unfallarten auch Aortenrupturen und Verletzungen des Ösophagus beschrieben werden, wurde als ein Mechanismus die unterschiedliche lineare Beschleunigung der verschiedenen Organstrukturen mit Entstehung von Scherkräften diskutiert [Forman J 2008]. Alternativ ist eine akute Überdehnung der Pars membranacea denkbar, da die komprimierte Alveolarluft nicht zeitgerecht durch die relativ engen oberen Atemwege entweichen kann.



Abb. 4: Bronchoskopischer Blick auf die Carina in der Tiefe und Längsriss der Pars membranacea.



Abb. 5: Bronchoskopische Kontrolle nach drei Monaten und abgeheilte Ruptur ohne Stenosierung.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dorle Hahn  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Elisabeth-Kinderkrankenhaus  
Klinikum Oldenburg  
Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg  
E-Mail: hahn.dorle@klinikum-oldenburg.de

# Zur Wirksamkeit von Umckaloabo®

Wolfgang Kamin, Evangelisches Krankenhaus Hamm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Derzeit wird die Aussagekraft des aktuellen Cochrane-Reviews [21] zu EPs® 7630 – dem Auszug aus der Kapland-Pelargonie und wirksamen Bestandteil in Umckaloabo® – diskutiert. Hierzu möchte ich wie folgt Stellung nehmen.

## Wirksam und verträglich

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EPs® 7630 konnte nicht nur für die EPs®-7630-Lösung gezeigt werden, wie an anderer Stelle geschrieben wurde [22]. In den beiden bisher mit EPs® 7630 in Tablettenform durchgeführten Studien an Patienten mit akuter Bronchitis (Erwachsene bzw. Kinder ab sechs Jahren) konnten eine signifikante und dosisabhängige Überlegenheit von EPs® 7630 bezüglich der Verbesserung des Scores der bronchitis-spezifischen Symptome (BSS) an Tag 7 gegenüber Studienbeginn (primärer Zielparameter) sowie eine Verbesserung in den weiteren bronchitis-spezifischen Symptomen und im allgemeinen Gesundheitszustand gezeigt werden [9–11, 15–17, 19]. Darüber hinaus zeigte EPs® 7630 in beiden Dosisfindungsstudien eine gute Verträglichkeit und Sicherheit, auch in der höchsten der drei untersuchten Dosierungen.

Die Untersuchungsdauer in den von den Cochrane-Autoren analysierten kontrollierten Studien betrug jeweils eine Woche für Patienten mit akuter Bronchitis und drei Wochen für Patienten mit akuter Rhinosinusitis [1, 3, 7–9, 18, 19]. Dabei wurde unter anderem der prozentuale Anteil der Patienten mit „vollständiger Besserung“ an Tag 7 mit Hilfe der Integrative Medicine Outcomes Scale (IMOS) erfasst. Hierbei zeigte sich EPs® 7630 gegenüber Placebo deutlich überlegen. Die Dauer der akuten Infektion bis zur kompletten Erholung war dagegen nicht Gegenstand der Untersuchungen.

Alle genannten Studien wurden an einem Patientenkollektiv durchgeführt, bei dem keine Indikation für eine Antibiotika-Therapie

vorlag. Der überwiegende Teil der im Review der Cochrane-Autoren analysierten Studien bezieht sich dabei auf Patienten mit akuter Bronchitis, die in den meisten Fällen durch Viren verursacht wird und für die somit eine Behandlung mit Antibiotika grundsätzlich nicht geeignet ist [5, 6, 13]. Die zusätzliche Einnahme von Antibiotika, Mukolytika,  $\beta$ -Mimetika oder Glukokortikoiden war während der Teilnahme an diesen Studien generell nicht erlaubt. Auswertungen zur Antibiotika-Einsparung konnten damit generell nie Ziel der Untersuchungen sein und etwaige länderspezifische Unterschiede im therapeutischen Vorgehen bei so genannten banalen Infekten können keineswegs die Aussagekraft der bisher vorliegenden Studienergebnisse mindern.

## Aktuelle Daten

Die Hauptergebnisse der im Review berücksichtigten klinischen Studie bei Erwachsenen mit akuter Rhinosinusitis wurde bereits im Jahr 2006 auf Kongressen präsentiert [2]. Das veröffentlichte Abstract lag den Cochrane-Autoren vor und wird im Review zitiert. Die Vollpublikation, die inzwischen veröffentlicht ist [1], war zum Zeitpunkt der Analyse bereits eingereicht. Die darin beschriebenen Studienergebnisse werden auch durch eine im Jahr 2007 publizierte Anwendungsbeobachtung mit EPs® 7630 bei akuter Sinusitis gestützt [20]. Die vorgenommene Einbeziehung der zum Analysenzeitpunkt noch unveröffentlichten Rhinosinusitis-Studie sowie der vier aktuellsten Studien zur Indikation akute Bronchitis, deren Vollpublikationen derzeit noch in Vorbereitung sind, wertet die Ergebnisse der Cochrane-Autoren zusätzlich auf. Somit resultiert eine Aktualität des Reviews, die leider nicht selbstverständlich ist, da Wissenschaftler und Hersteller eine Herausgabe unveröffentlichter Daten im notwendigen Umfang nicht selten meiden.

## Rückkehr an den Arbeitsplatz

Da sich die Cochrane-Autoren in ihrer Analyse auf eine durch sie generierte Hauptzielvariable der Studien beschränkten, konnten sie keinerlei Aussage zu zusätzlich erhobenen Daten wie der Rückkehr an den Arbeitsplatz und in die Schule treffen. Daraus ist jedoch nicht zu schließen, dass ein dahingehender Wirksamkeitsnachweis fehlt. Tatsächlich wurden in den vier neuen Studien entsprechende Daten erhoben [7–9, 19]. Es zeigte sich dabei, dass in allen drei Studien mit Kindern und Jugendlichen in der EPs®-7630-Gruppe mehr Patienten (zwischen 35 und 58 Prozent) in der Lage waren, nach sieben Tagen wieder Kindergarten, Schule, Ausbildung oder Arbeit zu besuchen, als in der Placebogruppe (zwischen 12,4 und 33,7 Prozent) [7–9]. In der Tablettenstudie mit Erwachsenen konnte unter der Einnahme von EPs® 7630 eine Reduktion der durchschnittlichen Fehlzeiten am Arbeitsplatz um zwei Tage festgestellt werden [19].

## Nebenwirkungen

Bezüglich der Sicherheit von EPs® 7630 wird im Cochrane-Review folgende Aussage getroffen: „In the present analysis, adverse events were slightly more frequent with P. sidoides. Besides gastrointestinal complaints such as nausea, vomiting, diarrhea or heartburn, allergic skin reactions with pruritus and urticaria have been seen in the included trials.“ Bei „heartburn“ handelt es sich dabei nicht, wie kürzlich fehlerhaft übersetzt [22], um Herzschmerzen, sondern um Sodbrennen, das zum für EPs® 7630 bekannten Nebenwirkungsspektrum der gastrointestinalen Beschwerden gehört. Nebenwirkungen mit „Herzschmerzen“ wurden bei der Behandlung mit EPs® 7630 bis dato nicht beobachtet. Zudem werden die genannten Nebenwirkungen im Cochrane-Review mit „slightly more frequent“, also „etwas häufiger“, und

nicht mit „signifikant häufiger“ in Verbindung gebracht, wie kürzlich zitiert wurde [22]. Den Cochrane-Reviewern wurden für ihre Analyse die Ergebnisse aus den vier aktuellsten abgeschlossenen Studien zur Verfügung gestellt [7–9, 19]. Alle vier Studien wurden während der Durchführung auditiert und von einem unabhängigen Quality-Board überwacht. Weder in diesen noch in früheren Studien mit EPs® 7630 konnten leberschädigende Befunde, ein erhöhtes Risiko für Blutungsneigung oder vermehrte allergische Reaktionen festgestellt werden. Zwar wird im Cochrane-Review eine Literaturstelle erwähnt, in der Fälle mit allergischen Reaktionen, Lebertoxizität und Blutungsneigung nach Behandlung mit der kommerziell erhältlichen Umckaloabo®-Lösung beschrieben wurden [4]. Die zitierte Literaturstelle beschäftigt sich jedoch ausschließlich mit allergischen Reaktionen und lediglich der darin zitierte Fall einer 20-jährigen Patientin kann als schwerwiegend eingestuft werden. Erhöhte Leberwerte wurden lediglich in zwei der bisher durchgeführten Studien berichtet – und dort sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe. Ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde in allen Fällen ausgeschlossen. Auch präklinische Daten aus Toxizitätsstudien zeigen weder einen Einfluss auf das plasmatische Gerinnungssystem [12]

noch einen Hinweis auf lebertoxische Effekte – selbst bei verabreichten Dosen von bis zu 3.000 mg/kg Körpergewicht waren keine Leberschäden nachweisbar [14]. Die vorliegenden präklinischen und klinischen Daten sprechen damit eindeutig für die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von EPs® 7630 – auch bei Kindern und Jugendlichen.

PD Dr. med. Wolfgang Kamin  
Evangelisches Krankenhaus Hamm gGmbH,  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Werler Str.130, 59063 Hamm  
E-Mail: wkamin@evkhamm.de

### Stellungnahme von Prof. Dr. Volker Wahn zum Leserbrief von PD Dr. Wolfgang Kamin

*Ich danke Herrn Kamin für die detaillierte Auseinandersetzung mit meinem Kommentar. Leider erfahre ich keine neuen Fakten. Die Originaldaten sind offenbar seit Jahren bekannt und 2006 bei einem Kongress vorgetragen worden, die Studien abgeschlossen, und zumindest die mit positiven Ergebnissen den Cochrane-Kollegen zur Verfügung gestellt worden. Zitierung dort als „Anonymous“. Jetzt sind wir mehrere Jahre nach Abschluss der Studien und mehrjähriger Vermarktung von Umckaloabo® zumindest so weit, dass die Arbeiten als „in preparation“ zitiert werden. Sie liegen also irgendwo in einem Schreibtisch. Fehlen noch die Schritte „submitted“, „accepted“, „in press“ und schließlich der*

*Druck, möglichst in einer seriösen und allen zugänglichen Zeitschrift mit kritischem Gutachtersystem. Dann kann sich die kritische Leserschaft endlich ein Bild machen von der Qualität des Studiendesigns sowie der Ergebnisse. Kongress-Abstracts von 2006 oder Anwendungsbeobachtungen sind dafür kein Ersatz, ebenso nicht ein Review über die vorliegenden unpublizierten Daten.*

*Die Korrektur der Übersetzung von „heartburn“ nehme ich dankend zur Kenntnis. Diese Kritik ist fraglos begründet.*

Prof. Dr. med. Volker Wahn  
Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, Charité Berlin

### Literatur

- [1] Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M: Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2009; 47: 51–58
- [2] Bachert C, Schapowal A, Kieser M, Malek F: Treatment of acute bacterial maxillary sinusitis with EPs 7630-solution: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Focus Altern Complement Ther* 2006; 11: 04
- [3] Chuchalin AG, Berman B, Lehmacher W: Treatment of acute bronchitis in adults with a pelargonium sidoides preparation (EPs 7630): a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Explore* 2005; 1: 437–445
- [4] De Boer HJ, Hagemann U, Bate J, Meyboom HB: Allergic reactions to medicines derived from Pelargonium species. *Drug safety* 2007; 30 (8): 677–680
- [5] File TM, Hadley JA: Rational use of antibiotics to treat respiratory tract infections. *Am J Manag Care* 2002; 8: 713–27
- [6] Flaherty KR, Saint S, Fendrick AM, Martinez FJ: The spectrum of acute bronchitis. Using baseline factors to guide empirical therapy. *Postgrad Med* 2001; 109: 39–47
- [7] Kamin W, Ilyenko LI, Kieser M et al.: Efficacy and tolerability of a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides in children and adolescents suffering from acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. In preparation, 2009
- [8] Kamin W, Maydannik VG, Malek FA et al.: Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation. In preparation, 2009
- [9] Kamin W, Maydannik VG, Malek FA et al.: Efficacy and tolerability of EPs® 7630 in patients (6 to 18 years old) with acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. In preparation, 2009
- [10] Kamin W: Aktuelle Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von EPs® 7630 bei Kindern mit akuter Bronchitis – ein Überblick. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2008; 29 (S1): 10
- [11] Kamin W: Wirksamkeit und Verträglichkeit der EPs® 7630-Tablette bei Kindern mit akuter Bronchitis – eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Dosisfindungsstudie. *Pneumologie* 2008; 62 (S2): 111
- [12] Koch E, Biber A: Treatment of rats with the Pelargonium sidoides extract EPs® 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine* 2007; 14: Suppl.VI 40–5
- [13] Lode H, Stahlmann R, Skopnik H: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre). *Chemother J* 2006; 5: 129–44
- [14] Loew D, Hauer H, Koch E: Cumarine in pflanzlichen Arzneimitteln. Differenzierte Risikobetrachtung. *Pharm Ztg* 2009; 154 (7): 552–561
- [15] Matthys H. Efficacy and tolerability of EPs® 7630-tablets in adult patients with acute bronchitis – a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-finding study. *Swiss Medical Weekly* 2008; 138 (S 163): 32
- [16] Matthys H. Wirksamkeit und Verträglichkeit der EPs®-7630-Tablette bei Erwachsenen mit akuter Bronchitis – eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Dosisfindungsstudie. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2008; 29 (S1): 13–14
- [17] Matthys H: Wirksamkeit und Verträglichkeit der EPs®-7630-Tablette bei erwachsenen Patienten mit akuter Bronchitis – eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Dosisfindungsstudie. *Pneumologie* 2008; 62 (S2): 67
- [18] Matthys H, Heger M: Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (EPs 7630): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 323–331
- [19] Matthys H, Lizogub VG, Malek FA et al.: Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (>18 years old) with acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. In preparation, 2009
- [20] Schapowal A, Heger M. EPs® 7630 Lösung (Umckaloabo®) bei Sinusitis. *Zeitschr Phytother* 2007; 28: 58–65
- [21] Timmer A, Günther J, Rucker G et al.: Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006323. DOI: 10.1002/14651858.CD006323.pub2
- [22] Wahn V: Wie wirksam ist Umckaloabo®? *Pädiatrische Allergologie* 2009; 12 (Heft 2): 41–43

Studien bestätigen Erfolge des DMP-Programms und des bayerischen Selektivvertrages

# Versorgung asthmakranker Kinder und Jugendlicher wurde verbessert

Frank Friedrichs, Kinderarztpraxis Laurensberg, Aachen

## DAK-Studie

Im Jahr 2000 wurde von der DAK in Zusammenarbeit mit der Deutschen Atemwegsliga und mit Unterstützung des IGES-Instituts erstmals eine Studie zur medizinischen Versorgung asthmakranker Kinder durchgeführt [1]. Die Untersuchung hatte damals eine Reihe von Defiziten in der Versorgung von Kindern und Jugendlichen aufgedeckt. In der Zwischenzeit wird ein Teil der Kinder im Rahmen des Disease-Management-Programms (DMP) Asthma bronchiale versorgt.

Um die Qualität der Versorgung asthmakranker Kinder erneut zu überprüfen, wurde im Jahr 2008 eine Aktualisierung dieser Studie durchgeführt [2]. Ziel der neuen Studie war es, Erkenntnisse über die Zufriedenheit von Eltern mit der medizinischen Versorgung ihrer asthmakranken Kinder zu gewinnen und dabei der Frage nachzugehen, ob sich die Versorgungssituation gegenüber der Situation zum Zeitpunkt der Befragung im Jahr 2000 verändert hat und ob Unterschiede in der Versorgung zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern am DMP bestehen.

Die Untersuchung umfasst 12.218 Versicherte. Dies waren die DAK-versicherten Kinder und Jugendlichen, die grundsätzlich für eine Teilnahme am DMP Asthma bronchiale in Betracht kamen und zwischen dem 1. Juli 1988 und dem 1. Juli 2002 geboren worden waren.

Die Ergebnisse der Studie wurden kürzlich veröffentlicht. Die gesamte Studie kann aus dem Internet herunterge-

laden werden (siehe [www.gpaev.de](http://www.gpaev.de) → DMP Asthma bronchiale).

## Behandlung asthmakranker Kinder

Fast die Hälfte der Kinder im DMP (47,5%) werden ausschließlich vom Kinder- und Jugendarzt behandelt. Bei den DMP-Nichtteilnehmern sind es nur 28,3 Prozent, obwohl kein Unterschied in der Altersverteilung zwischen beiden Gruppen besteht.

17,8 Prozent aller Befragten waren bei drei oder mehr Ärzten, bis eine wirksame Behandlung des Asthmas eingeleitet wurde. Bei der Befragung im Jahr 2000 waren es noch 26,6 Prozent der befragten Eltern. Im Hinblick auf die zügige Einleitung einer Behandlung ist die Situation der DMP-Teilnehmer etwas günstiger.

Die Häufigkeit von Arztbesuchen ist bei den DMP-Teilnehmern deutlich höher: Etwa 48 Prozent waren in den vorangehenden zwölf Monaten mindestens viermal beim Arzt, bei den Nichtteilnehmern beträgt dieser Anteil nur 27 Prozent. Die Autoren der Studie stellen fest, dass die Kontinuität der ärztlichen Versorgung bei den Kindern im DMP somit deutlich besser ist als bei den Nicht-Teilnehmern.

## Patientenschulung

Das Angebot von Patientenschulungen ist über 90 Prozent der DMP-Teilnehmer bekannt und 60,8 Prozent haben bereits an einer Schulung teilgenommen. Den Nichtteilnehmern ist das Schulungsangebot nur zu 68,6 Prozent bekannt, teilgenommen haben 42,4 Prozent.



Die Schulungsteilnehmer fühlen sich größtenteils (77%) durch die Schulung gut informiert. Bei den Schulungsteilnehmern besteht weniger Unsicherheit in Notfallsituationen und sie fühlen sich insgesamt über die Krankheit ihres Kindes besser unterrichtet.

Insgesamt lässt sich in allen Bereichen des Selbstmanagements der Erkrankung feststellen, dass die Familien umso besser am Erfolg der medizinischen Behandlung der Kinder mitarbeiten, je besser die Aufklärung und die Unterstützung durch den behandelnden Arzt sind: Die Kinder haben weniger Probleme mit der Inhalationstechnik, treiben regelmäßiger Sport und führen regelmäßiger Peak-flow-Kontrollen durch.

Besonders gut klappt dieses Zusammenspiel zwischen Arzt und Familie innerhalb des DMP: Nach Angaben der Eltern fragt z. B. fast jeder zweite Arzt im DMP bei jedem Arztbesuch nach den Er-

gebnissen der Peak-flow-Messungen. Bei den DMP-Nichtteilnehmern ist es nicht einmal jeder vierte Arzt. Bei fast 60 Prozent der DMP-Nichtteilnehmer fragt der Arzt überhaupt nicht nach den Messungen.

Innerhalb der Gruppe der DMP-Teilnehmer sind es wiederum insbesondere die Teilnehmer an einer Patientenschulung, die über ein sehr gutes Selbstmanagement der Erkrankung verfügen.

## Inhalationstherapie

Die meisten Asthmamedikamente müssen inhaliert werden. Von den 1.367 Befragungsteilnehmern haben 1.215 Befragte (88,9%) in ihrer Liste der verordneten Medikamente ein Arzneimittel genannt, das inhaliert werden muss.

Die richtige Inhalationstechnik muss von Kindern erlernt werden und sollte von Zeit zu Zeit überprüft werden. Dies ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass die Medikamente richtig wirken können. In der DAK-Befragung im Jahr 2000 waren diesbezüglich erhebliche Versorgungsmängel konstatiert worden. Damals hatten 14,3 Prozent der Befragten, die ein zu inhalierendes Medikament eingetragen hatten, angegeben, dass ihnen die Inhalationstechnik nicht gezeigt worden war.

In Abb. 1 sind die Befragungsergebnisse von damals den aktuellen Ergebnissen getrennt für DMP-Teilnehmer und Nichtteilnehmer gegenübergestellt. Mit 1,7 Prozent der DMP-Teilnehmer mit einem zu inhalierenden Medikament ist der Anteil derer, denen die Inhalationstechnik nicht gezeigt wurde, deutlich zurückgegangen. Eine Verbesserung zu den Ergebnissen aus dem Jahr 2000 ist für beide Gruppen erkennbar, der Vorsprung der DMP-Teilnehmer in diesem Bereich der Versorgung ist in der Abbildung deutlich zu erkennen.

## Notfallsituationen

Das Aufklärungs- und Informationsverhalten der behandelnden Ärzte hat einen großen Einfluss darauf, wie gut sich die Eltern einer Notfallsituation gewachsen fühlen. „Völlig sicher“ oder „ziemlich sicher“ fühlen sich über 60 Prozent der Befragten, die angegeben hatten, das Verhalten für den Notfall vom Arzt erklärt bekommen zu haben. Die Gruppe derer, die über das Verhalten im Notfall nicht aufgeklärt wurden, fühlt sich dagegen nur zu 24,4 Prozent „völlig“ oder „ziemlich sicher“ in Notfallsituationen. „Überhaupt nicht sicher“ fühlen sich nur noch 1,2 Prozent der Befragten mit schriftlichem Notfallplan, ohne schriftlichen Notfallplan sind es 10 Prozent. Je besser die Eltern vom Arzt also auf einen möglichen Vorfall vorbereitet wurden, desto eher fühlen sie sich einem Notfall gewachsen.

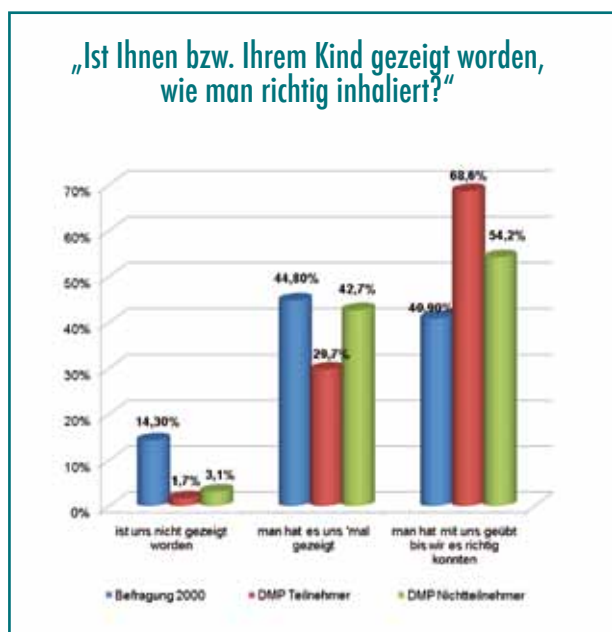


Abb. 1

## Gesamtbild

Insgesamt 78 Prozent der Eltern beurteilen die medizinische Behandlung ihres Kindes mit „sehr gut“ oder „gut“. Wie in Abb. 2 deutlich zu sehen ist, fällt die Bewertung der DMP-Teilnehmer dabei deutlich besser aus als die der DMP-Nichtteilnehmer. Die befragten Eltern im Jahr 2000 hatten die medizinische Behandlung ihres Kindes zu 67 Prozent so positiv bewertet.

Insgesamt hat die neue DAK-Studie des IGES gezeigt, dass bei der Versorgung der größten Gruppe von chronisch kranken Kindern in der Bundesrepublik im Vergleich zur vorangegangenen Studie aus dem Jahr 2000 eine leichte Verbesserung in einigen Teilbereichen – vor allem für die Teilnehmer am DMP Asthma bronchiale – stattgefunden hat.

## DMP Asthma bronchiale in Nordrhein

Zu ebenfalls zufriedenstellenden Ergebnissen kommen die Wissenschaftler des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (DMP Projektbüro), die regelmäßig eine Evaluation der DMP-Dokumentationsdaten veröffentlichen [3]. Inzwischen nehmen in Nordrhein 401 Kinder- und Jugendärzte am DMP Asthma teil. Derzeit werden 12.343 Kinder und Jugendliche betreut. Besondere Aufmerksamkeit verdient, dass in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen die im DMP-Vertrag vereinbarten Qualitätsziele deutlich besser erreicht werden als in der Gruppe der erwachsenen Patienten (siehe Abb. 3).

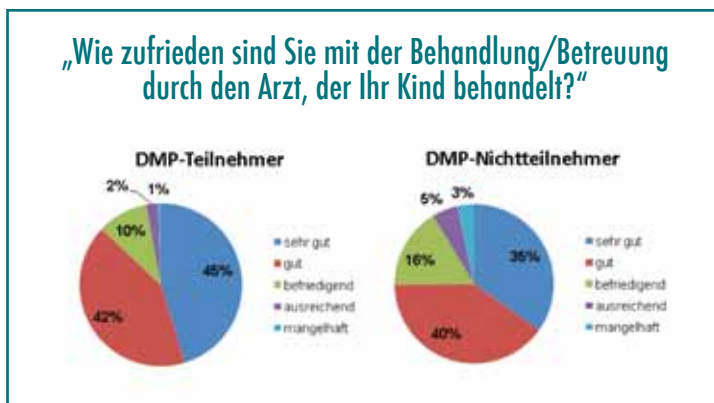


Abb. 2

**Bayern: Integrierte Versorgung von Kindern mit Asthma bronchiale**

Am 1. Juni 2005 wurde in Bayern ein Vertrag zur integrierten Versorgung (IV) von asthmapatienten Kindern und Jugendlichen vom 2. bis 18. Lebensjahr geschlossen. Kostenträger sind die DAK und die TK Bayern, Leistungserbringer das PaedNetzBayern® (Kinder- und Jugendärzte), die Klinik Santa

Maria, Oberjoch, und das CJD Asthmazentrum Berchtesgaden. Die Ergebnisse wurden soeben in der Zeitschrift für Lungen- und Atemwegserkrankungen veröffentlicht [4].

Ende 2006 waren 369, Ende 2007 906 Patienten eingeschrieben. Der Vergleich von neu eingeschriebenen Patienten versus solchen, die bereits zwölf Monate an der integrierten Versorgung teilgenommen hatten, ergab signifikante Unterschiede zwischen Nicht-IV- versus IV-Gruppe (Schulfehltag/Jahr 6,7 versus 3,5; -47%;  $p < 0,01$ ; Notfallbehandlung/Jahr 1,7 versus 0,75; -56%;  $p < 0,001$ ; Krankenhausaufenthaltstage/Jahr 0,33 ver-

sus 0,10; -70%;  $p < 0,05$ ; Atemnot/Monat 4,8 versus 2,3; -52%;  $p < 0,05$ ).

Durch die Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale im Rahmen des IV-Vertrages mit spezialisierten Kinderärzten und Kliniken kommt es zu einer signifikanten Reduktion von Schulfehltagen, Notfallbehandlungen, Krankenhausaufenthaltstagen und in der Anwendung der Notfallmedikation.

**Resümee**

Die von der DAK beauftragte Versorgungsstudie des IGES-Instituts belegt eine Verbesserung der Versorgung chronisch

kranker Kinder und Jugendlicher mit Asthma bronchiale im Rahmen des DMP Asthma bronchiale. Die Daten der Patientenelternbefragung werden bestätigt durch die guten Ergebnisse der Evaluation des DMP durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Nordrhein. Aus Bayern werden aktuell erfolgversprechende Ergebnisse des IV-Vertrages „Integrierte Versorgung von Kindern

mit Asthma bronchiale“ beigesteuert. All diese wissenschaftlichen Dokumentationen bestätigen, dass die damalige Entscheidung der GPA, GPP, AG Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter u. a., sich aktiv und nicht verweigernd an der Realisierung des DMP Asthma bronchiale für Kinder und Jugendliche zu beteiligen, richtig war. Patienten, Eltern und Ärzte profitieren von einer verbesserten Versorgung.

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

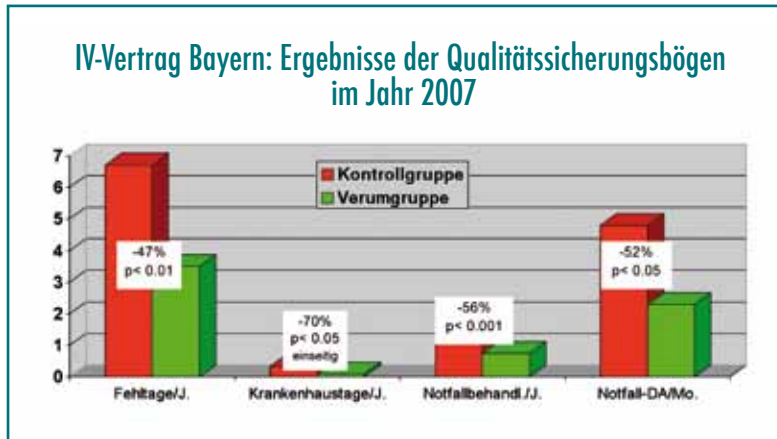


Abb. 4: Kontrollgruppe: Patienten wurden im Jahr 2007 in den IV-Vertrag eingeschrieben (n = 551). Verumgruppe: Patienten waren 2007 mindestens 12 Monate im IV-Vertrag eingeschrieben (n = 319), Daten 2007

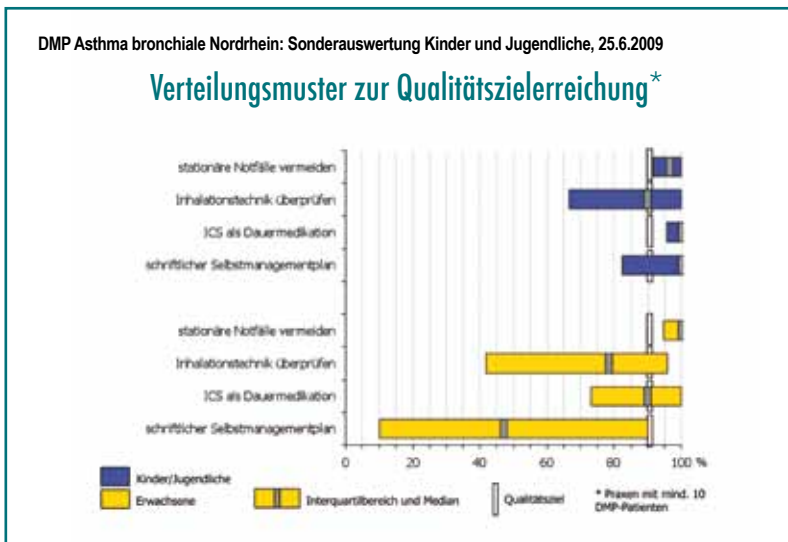


Abb. 3: Qualitätsziele im DMP Asthma bronchiale [Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (DMP Projektbüro)]

**Literatur**

- [1] Nolting HD, Janßen C: Die medizinische Versorgung asthmapatienten Kinder im Urteil ihrer Eltern. Ergebnisse einer Umfrage der Deutschen Angestellten-Krankenkasse (DAK) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Atemwegsliga. Strukturforschung im Gesundheitswesen Band 27. IGES-Eigenverlag, Berlin 2000 (ISBN: 3-00-006939-9).
- [2] Asthma bei Kindern 2009. Defizite und Fortschritte in der Versorgung. DAK Forschung, April 2009 (Bericht erstellt durch das IGES Institut GmbH, Friedrichstr. 180-183, 10117 Berlin). DAK Zentrale, Nagelsweg 27-31, 20097 Hamburg
- [3] Gross S, Hagen B, Altenhofen L: Sonderauswertung: Situation der Kinder und Jugendlichen im DMP Asthma bronchiale Nordrhein. Einschreibung und aktuelle Befunde für das Jahr 2008. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (2009). DMP Projektbüro, Sedanstr. 10-16, 50668 Köln
- [4] Schauerte G, Laub O, Höhre H, Schwab S, Unverdorben M, Bredl C, Schober M, Lecheler J: Integrierte Versorgung von Kindern mit Asthma bronchiale. Atemw.-Lungnkrh. 2009; 35 (9/2009): 379-387

Bericht von der 23. Jahrestagung der AGPAS in Rosenheim

# Austausch mit Erwachsenenmediziner

Thomas Spindler, Fachkliniken Wangen



Vom 23. bis 24. Oktober 2009 fand die 23. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd (AGPAS) im Kultur- und Kongresszentrum Rosenheim statt. Die Tagungsleitung teilten sich Otto Laub (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte Bayerns, PaedNetz Bayern), Armin Grübl (Kinderklinik und Poliklinik der TU München) und Thomas Spindler (Fachkliniken Wangen). Insgesamt 163 Teilnehmer fanden Interesse an dem breit gefächerten und praxisorientierten Programm aus diversen Themenbereichen der Pädiatrischen Allergologie und Pneumologie.

## Workshops für Helferinnen und Ärzte

Erstmals gab es bei der AGPAS-Jahrestagung eine ganztägige Parallelveranstaltung für Kinder- und Jugendärzthelferinnen mit Workshops zu Inhalten ihrer täglichen Arbeit. W. Brosi und D. Götz (Würzburg) brachten die Praxisfachkräfte auf den neuesten Stand im Bereich Disease-Management Asthma und Spirometrie. W. Franck und D. Wolff (Wangen) zeigten die verschiedenen sachgerechten Techniken der Hautpflege bei Neurodermitis. Den „State of the Art“ in der Ernährung bei Nah-

rungsmittelallergien und -unverträglichkeiten erläuterte A. Hofmann (Heidelberg). F. Eckl (Amberg) instruierte die Teilnehmerinnen im Verhalten bei Notfällen in der Praxis. Gut besucht waren schließlich auch die Seminare von Th. Spindler (Wangen) über Inhalationssysteme und von A. Grübl (München) über die Allergietherapie in der Praxis.

Die parallel laufenden Praxisseminare für Ärzte fanden ebenso großen Anklang. Im Kurs von H. Hahn (München) konnten die Kenntnisse über das konventionelle Röntgen und die Sonografie des Thorax aufgefrischt werden. P. Fischer (Schwäb. Gmünd) erarbeitete mit den Teilnehmern die Basics der Allergie-Diagnostik in der kinder- und jugendärztlichen Praxis, und K. Schneider (München) referierte über den Stellenwert von HRCT und NMR bei der Thoraxdiagnostik.



Abb. 1: Der große Sitzungsaal im Kultur- und Kongresszentrum Rosenheim war bei nahezu allen Vorträgen voll besetzt.

## Kinderärzte und Erwachsenenmediziner

Im Rahmen eines Lunch-Symposiums diskutierten M. Kopp (Freiburg) und C. P. Bauer (Gaißach) die Frage des Einsatzes der spezifischen Immuntherapie bei Kindern und Jugendlichen als SLIT oder SCIT. Am Ende der Debatte stand das an die neue Leitlinie angelehnte Fazit, Präparate zu verwenden, für die eine klinische Wirksamkeit bei Kindern dokumentiert ist. Die konventionelle SCIT ist im Kindesalter nach wie vor die Therapie der Wahl; die SLIT sollte nur dann angewendet werden, wenn eine SCIT nicht in Frage kommt. Der größte Wunsch ist, in Zukunft eine gute Vergleichsstudie durchzuführen.

Der folgende Themenblock „Begegnungen/Blickwinkel – (Wie) Geht es miteinander?“ zeigte sich als gelungener Versuch, Kinderärzte und Erwachsenenmediziner als Referenten zum jeweils gleichen Thema zusammenzubringen. Die Diskussionen bestätigten uns, dass wir hier zukünftig mehr aufeinander zugehen sollen, um die Überleitung chronisch kranker Jugendlicher in die Erwachsenenmedizin zu optimieren. Danke an alle Vorsitzenden und Referenten, die wir hier nicht alle namentlich auflisten können!

## Schwere Allergieformen

Der zweite Kongresstag brachte nach einem interaktiven Frühstückssymposium, in dem R. Urbanek (Freiburg) komplexe Fälle aus der Praxis diskutierte, einen Themenblock zu schweren Allergieformen. F. Friedrichs (Aachen) beschrieb die zunehmende Inzidenz von Anaphylaxien und betonte die wachsende Gefahr durch Nahrungsmittel, insbesondere durch die Erdnuss. Lebensrettend sind

hier eine frühe Diagnose, die Ausrüstung mit einem adäquaten Notfallset und die Schulung der Patienten und ihrer Familien. Ein standardisiertes Schulungsmodell wird gerade deutschlandweit erprobt und implementiert. J. Forster (Freiburg) stellte die Indikationen zur Hyposensibilisierung bei Hymenopterenallergie dar. I. Huttegger (Salzburg) gab eine Übersicht über das Thema Nahrungsmittelallergien und zeigte die korrekten Wege der Diagnostik auf. Dabei erläuterte er spezielle Therapieverfahren wie die spezifische orale Toleranzinduktion (SoTi) und wies auf die Gefahr unsinniger Pauschaldiäten hin.

## Peer-Group und Peer-Druck

In der folgenden Sitzung zum Thema Prävention stellte Z. Szepefalusi (Wien) verschiedene Raucherentwöhnungsstrategien vor. Eine ideale Ergänzung dazu war der Vortrag von O. Gießler-Fichtner (Gaißach). Unter dem Titel „Peer-Group oder Peer-Druck?“ stellte er die schwierige Situation von Jugendlichen zwischen Autonomie und Eigenverantwortung, Fremdkontrolle und Gruppenzwang der Peers dar. Er zeigte auf, dass die Peer-Group einerseits als Support- und Förderfaktor, andererseits auch als Risiko- oder Barrierefaktor zu betrachten ist. Lösungsansätze bestehen in der Wertschätzung der Jugendlichen sowie einer Kommunikation auch über Peer-Druck. M. Kopp (Freiburg) schloss die Sitzung mit seinem



Abb. 2: Lokalmatador Otto Laub und der neugewählte Vorstand Armin Grübl verabschiedeten den scheidenden AGPAS-Vorsitzenden Matthias Kopp (von links).

Vortrag über die aktuellen Empfehlungen der neuen S3-Leitlinie zur Primärprävention.

Im folgenden Lunchsymposium wurden die Differenzialdiagnostik und die Therapie des schwer behandelbaren Asthmas aus Sicht des Erwachsenenpneumologen D. Koschel (Coswig) und des Kinderpneumologen C. Vogelberg (Dresden) aufgezeigt.

## Exantheme bei Kindern

Die Tagung klang dann mit einer weiteren hochinteressanten Sitzung aus. K. Brockow (München) besprach das Problemfeld der Urtikaria. Er führte die neue Begrifflichkeit der „spontanen Urtikaria“ (vormals „akute Urtikaria“) ein und wies auf die schwierige Differenzialdiagnostik und die Abgrenzungsnotwendigkeit zum hereditären Angioödem hin. Unter dem Titel „Piercing, Tattoos und Co.“ stellte C. Schnopp (München) anschließend das Problem der Kontaktsensibilisierung von Kindern und Jugendlichen dar. Die häufigsten Sensibilisierungen in dieser Altersgruppe sind gegen Nickel, Thiomersal und Neomycin nachweisbar, wobei die klinische Relevanz dieser Sensibilisierungen nicht immer gegeben ist. Bei temporären Tätowierungen scheint das „normale“ Henna nicht zu Reaktionen zu führen, während das sog. „Black Henna“ durch den Zusatz von p-Phenylen-diamin zur Farbbintensivierung ein stark erhöhtes Sensibilisierungsrisiko besitzt.

Als letzter Tagungsredner widmete sich L. Lange (Bonn) schließlich der Antibiotika-Allergie. Ihre sichere Diagnose ist extrem wichtig, da die Stigmatisierung als Medikamentenallergiker meist lebenslangen Verzicht auf wirksame Medikamente bedeutet. Schon der Verdacht auf eine Medikamentenallergie verunsichert die Eltern, reduziert die Compliance und verschlechtert so das therapeutische Outcome. Für die Diagnose einer Akutreaktion eignen sich der Hauttest der verdächtigsten Substanz, die sero-

logische Diagnostik für (Amino-)Penicilline sowie die stationäre titrierte Provokation in Notfallbereitschaft. Für die Spätreaktion kann der Epikutantest eingesetzt werden. Doch sollte auch hier provoziert werden.

## Führungswechsel

Neben den wissenschaftlichen Themen standen auch einige interne Angelegenheiten der Arbeitsgemeinschaft zur Diskussion. Zentrale Punkte der Mitgliederversammlung waren so die Abstimmung über die neue AGPAS-Satzung und die Neuwahl des Vorstandes. Da Matthias Kopp nach Lübeck wechselt, musste ein neuer AGPAS-Vorsitzender gewählt werden: Armin Grübl (München) erhielt hier das Votum der Mitglieder. Als 2. Vorsitzender amtiert weiterhin Johannes Forster (Freiburg), als Schatzmeister Otto Laub (Rosenheim). Zum neuen Schriftführer wurde Thomas Spindler (Wangen) gewählt. Weitere Vorstandsmitglieder sind Peter Fischer (Schwäb. Gmünd), Isidor Huttegger (Salzburg), Joachim Kühr (Karlsruhe) und Olaf Sommerburg (Heidelberg; neu).

Die nächste Jahrestagung der AGPAS findet am 8. und 9. Oktober 2010 in Heidelberg statt.

*Dr. med. Thomas Spindler  
Fachkliniken Wangen  
Waldburg-Zeil Kliniken  
Am Vogelherd 14, 88239 Wangen  
E-Mail: thomas.spindler@wz-kliniken.de*

Einladung zum 4. Nahrungsmittelallergie-Tag der WAPPA  
am 24. April 2010 in Bonn

# „Hot Topics“ der Nahrungsmittelallergie

## Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

bereits zum vierten Mal veranstaltet die WAPPA eine wissenschaftliche Veranstaltung, die sich speziell und ausschließlich mit dem Thema Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Jugendlichen beschäftigt. Dies spiegelt die Bedeutung und Aktualität dieses allergologischen Gebietes einerseits und zeigt andererseits, dass es im Bereich der Nahrungsmittelallergien noch viel Informations- und Wissensbedarf gibt.

Wie in den vorherigen Veranstaltungen haben wir uns auch dieses Jahr wieder bemüht, ein Programm zusammenzustellen, das den verschiedenen Bedürfnissen der Teilnehmer Rechnung trägt. Neben dem Thema Prävention und „Wie entsteht eine Nahrungsmittelallergie?“ wird das von der GPA neu erstellte Manual zur oralen Nahrungsmittel-

provokation vorgestellt und diskutiert. Das Thema „Therapie der Nahrungsmittelallergie“ findet sich genauso wieder wie die Frage nach Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien in Europa (Europrevall). Im Rahmen von Vorträgen und Workshops werden „hot topics“ der Nahrungsmittelallergie diskutiert.

Die Teilnehmerzahl ist begrenzt. Bitte melden Sie sich daher rechtzeitig an.

Wir freuen uns, Sie in Bonn zum 4. Nahrungsmittelallergie-Tag der WAPPA begrüßen zu dürfen. Das „Collegium Leonium“ bietet einen schönen Rahmen für diese zertifizierte Fortbildungsveranstaltung.



Dr. Peter Eberle

Dr. Lars Lange

## Auszug aus dem Programm

### Workshops:

- ◆ Hühnerei- und Kuhmilchallergie – Update
- ◆ Erd- und Baumnussallergien – Update
- ◆ Der schwierige Fall – Nahrungsmittelallergie? Weiteres Vorgehen?

### Vorträge:

- ◆ Wie entsteht eine Nahrungsmittelallergie?
- ◆ Allergieprävention – Neue Botschaften für Eltern!
- ◆ In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittelallergien
- ◆ Therapie der Nahrungsmittelallergie

- ◆ Nahrungsmittelallergie – Orale Provokationen (Manual der GPA)
- ◆ Fisch: Freund oder Feind
- ◆ Europrevall: Nahrungsmittelallergie in Europa!

## Organisation

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

## Allergien vorbeugen

**Allergieprävention heute: Toleranzentwicklung fördern statt Allergene vermeiden!**

*Imke Reese, Christiane Schäfer*

Broschur; 176 S. m. zahlreichen Abb.; systemed Verlag, Lünen 2009; ISBN 978-3-927372-50-4; € 14,95

Nach Veröffentlichung der aktuellen S3-Leitlinie zum Thema „Allergieprävention“ im März 2009 haben beide Autorinnen nun ein Buch vorgelegt, das dazu beitragen soll, die neuesten Erkenntnisse aus der Wissenschaft auch in die Praxis umzusetzen. Gerade bei dem mit vielen Vorurteilen und Emotionen beladenen Gebiet der Allergieprävention ist dies kein einfaches Unterfangen. Die Autorinnen selbst empfehlen bereits in ihrem Vorwort einen „gelassenen Umgang mit dem Thema Allergieprävention“.

### Bisherige Strategien

Gegliedert ist das Buch in zwölf Kapitel. In den ersten beiden werden kurz die wichtigsten Grundlagen der Allergologie für den Laien verständlich dargestellt. Erfreulich ist dabei die klare Trennung in der Bedeutung der Begriffe „Sensibilisierung“ und „Allergie“ und der daraus sich für die Betroffenen ergebenden Konsequenzen. Für den Laien verständlich werden auch die Unterschiede in der Bedeutung der Immunglobulin-G- und Immunglobulin-E-Bestimmung bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergien beschrieben. Zum Verständnis des bereits mit dem Buchtitel angekündigten Wechsels von der Allergenvermeidung zur Toleranzentwicklung wird im dritten Kapitel zunächst über die bisherigen Strategien der Prävention berichtet. Die sich aus den „Denkansätzen von damals“ für die betroffenen Familie ergebenden Konsequenzen der Allergenkarrenz im Alltag (Einführung „allergenarmer Zaubersäuglingsnahrung“, späte Einführung der Beikost mit Verzicht auf wichtige Grundnahrungsmittel, Abschaffung von Haustieren etc.) werden ausführlich vorgestellt und bewertet. Am Schluss des Kapitels wird die Frage nach dem Aufwand und Nutzen der Karenzempfehlungen gestellt. Daran anschließend werden den Eltern allgemeine Ratschläge zur Ernährung sowie zum Verhalten in der Schwangerschaft und in den ersten Monaten nach der Geburt des Kindes gegeben.

### Leitnieningerechte Empfehlungen

Die folgenden Kapitel widmen sich nun den Themen der Allergieprävention, die sich aus den neuen S3-Leitlinien ergeben. Für die einzelnen Empfehlungen werden die Gründe

ausführlich, zum Teil mit Literaturhinweisen, in einer auch für Laien gut verständlichen Weise dargestellt. Am Ende jedes Abschnittes sind die Empfehlungen der Konsensusgruppe mit der entsprechenden Bewertung (Klasse A, B, C) in einer gesonderten Rubrik zusammengefasst und aus dem Text hervorgehoben. Die noch offenen Fragen vor allem in Bezug auf den optimalen Zeitpunkt der Einführung der Beikost werden dabei auch klar angesprochen. Für den Laien erfreulich ist der Kommentar am Schluss der Ernährungsempfehlung: „Diese Maßnahmen kommen vermutlich dem sehr nahe, was sie instinktiv sowieso machen würden.“ Abgeschlossen wird das Thema Ernährung mit der Diskussion über die Bedeutung der Prä- und Probiotika. Nach den dazu verständlich dargestellten Grundlagen sind die Aussagen zu den Empfehlungen von Prä- und Probiotika für den nicht Eingeweihten verwirrend. Einerseits kann nach Meinung der Autorinnen trotz fehlender oder nicht zu verallgemeinernder Studien „der Einsatz dieser Prä- und Probiotika – auch bei unseren Jüngsten – erwogen werden“. Andererseits wird abschließend jedoch darauf hingewiesen, dass zur Allergieprävention keine



Empfehlung für Prä- und Probiotika ausgesprochen werden kann. Im Folgenden werden die bekannten Umwelteinflüsse (Hausstaubmilbe, Tierhaltung, Luftverschmutzung) und die sich daraus ergebenden sinnvollen Maßnahmen zur Allergieprävention mit entsprechenden praktischen Tipps vorgestellt. Dass Schutzimpfungen keinen negativen Einfluss auf die Entwicklung von Allergien haben und daher empfohlen werden, wird im anschließenden Abschnitt dargestellt. Es wird darauf hingewiesen, dass die Entscheidung für die Schutzimpfungen freiwillig ist und auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung beruht. Verwirrend ist aber dann der Satz: „Die Befürchtungen, dass Impfungen das Immunsystem nicht nur stärken, sondern auch schwächen können, beruhen durchaus auf rationalen Annahmen.“ Der Nachweis für diese Annahmen fehlt jedoch. Zum Thema „Rauchen“ nehmen die Autorinnen in einem eigenen Abschnitt nach Darstellung der Fakten klar Stellung: „Aufhören und Schluss.“ Abschließend wird, nach der Übersichtsdarstellung

des Präventionsalgorithmus, ein Ausblick über zukünftige Ansatzpunkte von Präventionsstrategien mit dem Ziel der Toleranzinduktion gegeben. In dem Buch werden die aktuellen Leitlinien zur Allergieprävention für Betroffene verständlich dargestellt. Wünschenswert wäre es, wenn für den Eingeweihten klarer darauf hingewiesen würde, dass es sich bei den Empfehlungen allein um Maßnahmen zur Primärprävention – Vermeidung der Entwicklung allergischer Erkrankungen in Risikofamilien – handelt. Dies ist wichtig für das Verständnis und die Beurteilung der früheren Leitlinien, die auch Maßnahmen zur Sekundärprävention beinhalteten. Für weitere Auflagen wäre eine Erweiterung des Stichwortverzeichnisses wünschenswert. Bereits im Vorwort weisen die Autorinnen darauf hin, dass das Thema Allergie für sie nicht nur Beruf, sondern auch Steckenpferd ist. Dies wird dem Leser des Buches durch den sehr engagiert geschriebenen Text deutlich. Erfreulich sind auch die zahlreichen Hinweise auf die entsprechenden Fachartikel, die am Schluss des Buches zitiert werden. Zusammenfassend ist das Buch sowohl für den nicht täglich mit dem Thema befassten Mediziner als auch für den interessierten Laien eine lesenswerte Darstellung der aktuellen Leitlinien „Allergieprävention“.

*Bernd Mischo, Neunkirchen*

**Verlagsveröffentlichung**

**Nahrungsmittelallergien – Kochbuch für Familie & Betroffene**

*Ljuba Santulli, Sarah Heinzer, Miranda Kretz*  
 Ringbuch; 133 S.; Hochgebirgsklinik Davos 2005, € 19,50

Immer mehr Menschen leiden an einer Lebensmittelallergie. Nach Angaben des Deutschen Allergie- und Asthmabundes e.V. (DAAB) können Nahrungsmittel mittlerweile bei 5–7 Prozent der deutschen Bevölkerung Allergien auslösen. Die Beschwerden zeigen sich durch Juckreiz, Schwellungen im Mund, Durchfall, Quaddeln, Ekzeme der Haut, Husten oder Atemnot. Um auch im täglichen Leben mit den Einschränkungen einer Nahrungsmittelallergie zurecht zu kommen und trotzdem gut zu essen, ist eine Ernährungsberatung sinnvoll, so PD Dr. Günter Menz, Ärztlicher Direktor der Hochgebirgsklinik Davos. Denn mit einer Nahrungsmittelallergie wird der Alltag zum Problem, die Auswahl der möglichen Speisen ist deutlich reduziert. Allerdings spielt das Alter eine wichtige Rolle: Säuglinge und Kinder rea-

gieren besonders häufig auf Milch, Eier, Nüsse, Weizen, Fisch und Soja. Jugendliche und Erwachsene sind oft empfindlich gegenüber Gemüse, Obst oder Nüssen. Häufig reichen geringe Spuren von Allergie auslösenden Stoffen, die in Plätzchen oder anderen Süßigkeiten verborgen sind, um Ausschlag, Juckreiz oder sogar Atemnot hervorzurufen.

**Rezepte für Allergiker**

Abhilfe bietet nun ein spezielles Kochbuch, das von der Hochgebirgsklinik Davos herausgegeben wird: „Nahrungsmittelallergien – Kochbuch für Familie & Betroffene“. Die darin enthaltenen Rezepte sind auf Allergiker abgestimmt, dabei ausgewogen und einfach nachzukochen. Speziell die Bedürfnisse von Kindern sind berücksichtigt, eine große Hilfe für die Eltern, die mit diesen Rezepten sonst verbotene Speisen zubereiten können. Statt: „Das darfst Du nicht“ kann es nun heißen: „Extra für Dich“ und: „Gibst Du uns was ab?“ Brotaufstriche, Fingerfood, Süßspeisen, Kuchen und Kekse sind ebenso anschaulich in ihrer Herstellung beschrieben wie gesunde Salate und normale Hauptgerichte. Bei jedem Rezept wird durch einfache Symbole angezeigt, für welche Allergieart es geeignet ist.



Besonders hilfreich ist die Rubrik: Was kann ersetzt werden bei ... Hier wird erklärt, mit welchen Nahrungsmitteln Eier, Butter, Milch und anderes geeigneterweise ersetzt werden können. Dies hilft, auch eigene Rezepte ein wenig abzuändern. Vervollständigt wird das Buch durch ein Lebensmittelllexikon und eine Sammlung wichtiger Adressen. Individuelle Beratungen zur Ernährung und wöchentliche Kochkurse helfen den Betroffenen, Sicherheit zu gewinnen, um das Essen allergiefrei genießen zu können. Einen kleinen Beitrag dazu leistet das Kochbuch, das von der Hochgebirgsklinik Davos herausgegeben wird. Bestellt werden kann es beim: Service Hochgebirgsklinik Davos, Friedrich-Ebert-Straße 51, 47179 Duisburg.

# Mobilfunk und die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen

Matthias Otto, Karl Ernst von Mühlendahl, Kinderumwelt gGmbH der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Osnabrück

Die Nutzung von Mobiltelefonen hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Gerade unter Kindern und Jugendlichen steigt die Zahl derer, die ein Mobiltelefon bzw. Handy besitzen. Während 1998 nur 3 Prozent der 12- bis 13-Jährigen ein Mobiltelefon hatten, waren es im Jahr 2008 schon 90 Prozent. Aktuell hat nahezu jeder Jugendliche (98 Prozent) mindestens ein Handy zur Verfügung. Nicht zuletzt aufgrund dieser Zahlen stellt sich immer häufiger die Frage, ob die elektromagnetischen Felder während eines Mobiltelefonats möglicherweise einen Einfluss auf die Kindergesundheit haben können.

Dabei wird argumentiert, dass Kinder, die jetzt aufwachsen, im Laufe des Lebens erheblich länger den elektromagnetischen Feldern der Mobilfunks ausgesetzt seien und nicht ausgeschlossen werden könne, dass der jugendliche Organismus empfindlicher als der des Erwachsenen reagiert. Da auf diesem Gebiet bisher nur wenige speziell auf Kinder ausgerichtete Studien veröffentlicht wurden, ist eine abschließende Aussage derzeit nicht möglich.

Die Strahlenschutzkommission [5] hat im Jahr 2006 die verfügbare wissenschaftliche Literatur gesichtet und bewertet. Dabei standen vier Fragen im Vordergrund:

## 1. Gibt es entscheidende Unterschiede in Bezug auf das Absorptionsverhalten zwischen Kindern und Erwachsenen?

Generell dringen Mobilfunkfelder nur wenig in den Körper ein. Die Vermutung, dass Kinder stärker gefährdet seien, liegt jedoch zunächst nahe. Kinder haben eine andere Kopfform als Erwachsene, die

Kopfhaut und die Schädelknochen sind dünner, zudem ist das Ohr als Distanzhalter zwischen Handy und Kopf elastischer. Daher könnte der Kopf eines Kindes einen größeren Anteil der abgestrahlten Energie absorbieren als der eines Erwachsenen.

Das Fazit der SSK hierzu lautet:

*„Die bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen belegen zwar eine tendenziell höhere Absorption in Kinderköpfen, die Unterschiede zu Erwachsenen nehmen jedoch bereits nach den ersten Lebensjahren stark ab und sind bei Fünfjährigen bereits kleiner als die interpersonellen Variationen. Für jüngere Kinder liegen bisher keine Studien vor.“*

Im Rahmen des Deutschen Mobilfunk Forschungsprogramms wurde ein anatomisches Kinder-Kopfmodell entwickelt, das die Realität besser abbildet und künftig zur Bestimmung des Energieeintrags verwendet werden soll.

## 2. Liegen wissenschaftliche Hinweise dafür vor, dass der jugendliche Organismus anders als der Erwachsene auf die Einwirkung von Mobilfunkfeldern reagiert?

Zur Frage einer besonderen Empfindlichkeit von Kindern und Jugendlichen gegenüber chemischen und physikalischen Umwelteinwirkungen haben mehrere nationale und internationale Fachgremien und Fachleute, darunter auch das Umweltbundesamt, Stellung genommen.

Das Fazit der SSK:

*„Der Einfluss der Umwelt auf die Gesundheit der Kinder ist häufig stärker als auf die Gesundheit von Erwachsenen, dies ist aber nicht immer der Fall. In der Praxis sollte man nicht von einer grundsätz-*

*lich höheren Empfindlichkeit der Kinder ausgehen.“*

Im Allgemeinen sind Entwicklungsprozesse störanfälliger als statische Systeme. Das gilt auch für den menschlichen Organismus. Im Mittelpunkt der Überlegungen der SSK standen daher der Einfluss hochfrequenter Felder des Mobilfunks auf Entwicklungen im Gehirn (Synaptogenese und Myelinisierung) sowie Unterschiede in den elektrischen Eigenschaften des Gehirns eines Kindes und eines Erwachsenen.

Hier kommt die SSK zu dem Schluss:

*„Die wenigen bisherigen Untersuchungen an Kindern ab fünf Jahren ergeben keine belastbaren Hinweise auf eine erhöhte Empfindlichkeit des Organismus von Kindern und Jugendlichen.“*

## 3. Gibt es wissenschaftliche Hinweise einer kurzzeitigen oder dauerhaften Gesundheitsschädigung durch Mobilfunknutzung, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen?

Es liegen bisher nur wenige aussagekräftige epidemiologische Studien zu einem Zusammenhang zwischen Mobiltelefonnutzung und gesundheitlichen Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche vor. Eine aktuelle epidemiologische Untersuchung (MobilEe) im Rahmen des Deutschen Mobilfunk-Forschungsprogramms hat keine Hinweise auf einen Einfluss der gemessenen Gesamtmobilfunkexposition auf gesundheitliche Beschwerden bei Kindern oder Jugendlichen ergeben [6]. Es wurden sowohl selbst berichtete Beschwerden der letzten sechs



Das Mobiltelefon in Kinderhand: Spielgerät, Statussymbol – und Gesundheitsgefahr?

Monate als auch akute Beschwerden am Mittag oder Abend (Kopfschmerzen, Geiztheit, Nervosität, Schwindel, Müdigkeit, Angst, Einschlafprobleme) erfasst. Vereinzelt fand sich zwar eine Assoziation zwischen subjektiv empfundener Belastung und Beschwerden, aber eine Assoziation mit den gemessenen (sehr niedrigen) Hochfrequenzfeldern wurde nicht beobachtet.

Angesichts der immer noch spärlichen Datenlage bei Kindern und Jugendlichen hat die SSK daher auch Erkenntnisse zur Wirkung des Mobilfunks auf Erwachsene herangezogen.

Das Fazit der SSK:

*„Die gegenwärtige epidemiologische Literatur enthält keine belastbaren Daten, mit denen sich Gesundheitsschädigungen durch langzeitige Einwirkungen von Mobilfunkfeldern belegen ließen.“*

Der Frage, ob Mobiltelefonnutzung das Risiko für Hirntumore erhöht, geht die Interphone-Studie der Weltgesundheitsor-

ganisation nach, deren Endergebnis noch nicht veröffentlicht wurde. Die bisher vorliegenden Teilergebnisse sprechen gegen eine erhebliche Risikoerhö- hung. Allerdings wurden hierbei Kinder nicht als eigenständige Gruppe betrachtet. Daher sind nun zwei Fall-Kontroll-Studien speziell zu kindlichen Hirntumoren in Arbeit. Die eine Studie (CEFALO) läuft bereits seit 2006 in vier Ländern und soll demnächst abgeschlossen werden. Eine weitere Studie („MOBI-Kids“) befindet sich in der Durchführungsphase.

Die häufig gestellte Frage nach Langzeitwirkungen wird sich angesichts der noch neuen und sich gleichzeitig rasch verändernden Mobilfunktechnik kurzfristig nicht abschließend beantworten lassen.

#### 4. Gibt es wissenschaftliche Hinweise auf mögliche Einflüsse von Mobilfunkfeldern auf die körperliche und geistige Entwicklung im Kindes- und Jugendalter?

Die SSK äußert sich dazu folgendermaßen:

*„In Bezug auf mögliche Einflüsse auf die körperliche oder geistige Entwicklung von Kindern und Jugendlichen durch Mobilfunkfelder liegen bisher keine wissenschaftlichen Untersuchungen vor. Eine Beeinflussung kognitiver Funktionen ist weder bei Erwachsenen noch bei Kindern belegt.“*

Mehrere zwischenzeitlich hierzu veröffentlichte Studien aus den USA, Australien und Schweden [1, 2, 4] stützen diese Aussage.

#### Fazit und Empfehlungen

Nach derzeitigem Wissensstand weisen Kinder und Jugendliche keine er-

höhte Empfindlichkeit gegenüber Hochfrequenzfeldern auf.

In Hinblick auf die noch unzureichende Datenlage rät die SSK, Empfehlungen zur Verringerung der Exposition zu beachten. Diese richten sich an die Hersteller von Mobiltelefonen, die durch die Entwicklung von Geräten mit niedrigen SAR-Werten und durch technische Mittel (Headsets, Signalisierung der Telefonatsdauer) für eine weitere Expositions-minderung sorgen sollen.

Durch folgende Maßnahmen können die Nutzer von Mobiltelefonen die Exposition verringern:

- Standorte mit guten Empfangsbedingungen aussuchen. Gute Empfangsbedingungen korrespondieren mit guten Sendebedingungen. Auf entsprechende Display-Anzeige achten.
- Das Mobiltelefon erst nach dem Verbindungsaufbau und der Gesprächsannahme an das Ohr halten oder ein Headset benutzen. Gesprächszeiten kurz halten.
- Ein Mobiltelefon mit geringem SAR-Wert auswählen (vgl. die Listen des Bundesamtes für Strahlenschutz ([www.bfs.de](http://www.bfs.de)) und des Informationszentrums Mobilfunk ([www.izmf.de](http://www.izmf.de))).
- Eltern sollten über die Nutzung eines Mobiltelefons umso restriktiver entscheiden, je jünger das Kind ist. Zudem sollte die Gesprächsdauer der Kinder und Jugendlichen begrenzt werden (z. B. durch die Nutzung von Kinder- und Jugendtarifen). Die Broschüre „Mobilfunk und Gesundheit – eine Information für Eltern“ enthält in der aktualisierten Auflage von 2009 Tipps für den verantwortungsvollen Umgang mit dem Mobiltelefon (Vermeidung von Kostenfallen, IT-Sicherheit, Missbrauch des Mobiltelefons zu „Happy Slapping“-Übergriffen, d. h. Jugendliche tun anderen Jugendlichen Gewalt an, dies wird mit dem Mobiltelefon gefilmt und dann via Bluetooth/UMTS weiterverbreitet).

Bereits früher hatten das Bundesamt für Strahlenschutz, die Kommission für Umweltfragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e. V. und

weitere Fachleute ähnlich lautende Empfehlungen zur Handynutzung abgegeben.

Im Ergebnis des Deutschen Mobilfunk-Forschungsprogramms wird weiterer Forschungsbedarf zum Thema „Mobilfunk und Kinder“ gesehen.

Dr. rer. nat. Matthias Otto

Prof. Dr. med. Karl Ernst von Mühlendahl  
Kinderumwelt gGmbH der Deutschen  
Akademie für Kinder- und Jugendmedi-  
zin e. V.

Westerbreite 7, 49084 Osnabrück

E-Mail: motto@uminfo.de

## Literatur

- [1] Abramson MJ, Benke GP, Dimitriadis C, Inyang IO, Sim MR, Wolfe RS, Croft RJ: Mobile telephone use is associated with changes in cognitive function in young adolescents. *Bioelectromagnetics (MoRPhEUS-Studie)*. 2009 Jul 30 [Epub ahead of print]
- [2] Divan HA, Kheifets L, Obel C, Olsen J: Prenatal and postnatal exposure to cell phone use and behavioral problems in children. *Epidemiology* 2008; 19 (4): 523–9
- [3] Otto M, von Mühlendahl, KE: Broschüre 1. „Mobilfunk und Gesundheit – eine Information für Ärzte“ und 2. „Mobilfunk und Gesundheit – eine Information für Eltern“. Sachstand Juni 2009. Download unter [www.allum.de](http://www.allum.de) und [www.izmf.de](http://www.izmf.de)
- [4] Söderqvist F, Carlberg M, Hardell L: Use of wireless

telephones and self-reported health symptoms: a population-based study among Swedish adolescents aged 15-19 years. *Environ Health* 2008, May 21, 7: 18.

[5] Strahlenschutzkommission: Mobilfunk und Kinder. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission und wissenschaftliche Begründung (2007). [www.ssk.de/werke/kurzinfo/2006/ssk0619.htm](http://www.ssk.de/werke/kurzinfo/2006/ssk0619.htm)

[6] Thomas S, Kühnlein A, Heinrich S, Praml G, von Kries R, Radon K: Exposure to mobile telecommunication networks assessed using personal dosimetry and well-being in children and adolescents: the German MobilEe-study. *BioMed Central* 2008, doi:10.1186/1476-069X-7-54 (open access article: <http://www.ehjournal.net/content/7/1/54>)

## Die Wangener Kiste: Asthmaschulung zum Anfassen

Dr. Robert Jaeschke ist Sporttherapeut und Schulungspädagoge an den Fachkliniken Wangen (Allgäu) und führt dort regelmäßig Asthmaschulungen mit Kindern und Jugendlichen durch. Zusammen mit dem Kinder- und Jugendarzt Dr. Thomas Spindler hat er die „Große Wangener Kiste“ mit altersgerechten Materialien zusammengestellt, um Asthmatrainern die Durchführung von Schulungen nach den Qualitätsstandards der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung für Kinder und Jugendliche e.V. (AGAS) zu erleichtern. Wir haben mit Dr. Robert Jaeschke über die Entstehung der „Wangener Kiste“ und ihren Nutzen für Asthmaschulungen gesprochen.



Dr. Robert Jaeschke

### Herr Dr. Jaeschke, was bringen Asthmaschulungen und wie laufen sie ab?

Asthmaschulungen haben das Ziel, krankheitsbedingte Belastungen betroffener Patienten und ihrer Familien zu thematisieren und zu reduzieren. Dazu

werden spezifische Bewältigungsmechanismen, entsprechende Verhaltensweisen und konkrete Techniken erlernt und eingeübt.

Die AGAS gibt Qualitätsstandards für Asthmaschulungen in Deutschland vor. Die Schulungen bestehen aus mindestens 18 Unterrichtseinheiten für Kinder und 12 für Eltern. Zusätzlich findet nach einem halben Jahr eine Nachschulung statt.

Eine Schulungseinrichtung braucht ein qualifiziertes Team mit je einem pädagogisch/psychologischen Mitarbeiter, einem Arzt und einem Sport- oder Physiotherapeuten, von denen einer als Asthmatrainer von der AGAS zertifiziert sein muss. Die Schulungen sind meist über die Kran-

kenkassen abrechenbar und extrabudgetiert. Im Disease-Management-Programm werden sie automatisch mit vergütet. Die Schulstunden werden in altershomogenen Kleingruppen abgehalten. Die Inhalte erstrecken sich von Anatomie/Physiologie über Medikamente/Wirkstoffe, Inhalationstechniken, Auslöservermeidung, Atemwahrnehmung und Selbsteinschätzung bis zum Umgang mit körperlichen und psychosozialen Belastungen.

### Welche Besonderheiten sind bei der Vermittlung von medizinischen Inhalten an Patienten im Kindes- und Jugendalter zu beachten?

Die Herausforderung ist, theoretische Vorträge zu vermeiden und trotzdem komplexe Sachverhalte verständlich aufzubereiten. Den Kindern soll der tägliche Umgang mit ihrem Asthma erleichtert werden, indem sie sinnvolle Verhaltensweisen erlernen und umsetzen. Das funktioniert altersgerecht über spielerisches Lernen, didaktische Kniffe und viel Material zum Anfassen.

### Dieses „Material zum Anfassen“ haben Sie zusammen mit Dr. Spindler in der „Großen Wangener Kiste“ zusammengestellt. Wie kam es zu der Idee?

Viele der 3.000 Asthmatrainer hatten am Start ihrer Schulungen Schwierigkeiten mit der Beschaffung von Lehrmaterial. Räume, Team, Finanzierung – alles ist bereit für den Start, aber ohne didaktisch sinnvolle Materialien machen Schulungen wenig Sinn. Kinder sind durch einen Frontalvortrag kaum zu begeistern, sie langweilen



Spielerisches Lernen bei einer Asthmaschulung mit Utensilien aus der „Wangener Kiste“.

sich und können die Inhalte kaum erfassen oder umsetzen. Viele Asthmatrainer brachten daher Wochen mit dem Basteln von Kärtchen, Postern und Modellen zu, bevor es mit ihren Schulungen losgehen konnte.

### Wie ging es dann weiter?

Wir haben nachgedacht, wie man die Beschaffung von erprobten und geeigneten Materialien vereinfachen könnte. So kam die Idee, eine Schulungskiste mit hochwertigen Lemmaterialien fertig vorzuproduzieren. Die Astellas Pharma GmbH unterstützte uns dann bei der Umsetzung der Idee und übernahm Produktion und Verkauf der Kiste. Alle Utensilien sind getestet und haben sich in der Praxis bewährt. Man schafft die Kiste einmal an und kann sofort mit hochwertigem, didaktisch wertvollem Material starten. Die „Große Wangener Kiste“ trägt damit auch zur Sicherung der Qualitätsstandards in den Schulungen bei.

Die „Große Wangener Kiste“ sowie weitere Informationen dazu sind unter [Beatrice.Huber@de.astellas.com](mailto:Beatrice.Huber@de.astellas.com) erhältlich.

## Fortbildungen

### Hochgebirgsklinik Davos

#### Ausbildung zum Asthmatrainer

- 8.–12. Februar 2010

**Information und Anmeldung:** Hochgebirgsklinik Davos, Eugen Hodapp, Hermann-Burchard-Str. 1, 7265 Davos-Wolfgang, Schweiz, Fax: 0041-81-4173030, E-Mail: eugen.hodapp@hgk.ch

### Asthma-Akademie Gaißach-München

#### Ausbildung zum Asthmatrainer

- 15.–17. Januar und 5.–7. Februar 2010
- 8.–10. und 22.–24. Oktober 2010

jeweils in der Fachklinik Gaißach

**Information und Anmeldung:** Dipl. Psych. Oliver A. Gießler-Fichtner, Fachklinik Gaißach, 83674 Gaißach, E-Mail: oliver-arnold.giessler-fichtner@drv-bayernsued.de

### Neurodermitis-Akademie München/Alpenraum

#### Ausbildung zum Neurodermitistrainer

- 12./13. und 26./27. Juni 2010

in der Fachklinik Gaißach

**Information und Anmeldung:** Dipl. Psych. Oliver A. Gießler-Fichtner (wie oben)

## 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Vom 4.–6. März 2010 lädt die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) zu ihrer 32. Jahrestagung in die Bundeshauptstadt Berlin. Die Tagung im Berliner Congress Center bcc steht unter der Leitung von Prof. Dr. Ulrich Wahn von der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Allergologie der Charité.

Das wissenschaftliche Programmkomitee hat ein spannendes und aktuelles Vortragsprogramm zusammengestellt, das Pädiater aus Klinik, Praxis und Forschung gleichermaßen ansprechen dürfte. Schon am Vortag des Kongresses findet in der Charité ein Bronchoskopiekurs für Teilnehmer der GPP-Jahrestagung statt. Im Vorprogramm bieten dann vier Postgraduiertenkurse praktische Weiterbildung in den Bereichen Bildung bei kindlichen Atemwegserkrankungen, Allergologische Stufendiagnostik, Chemotherapeutika bei Atemwegsinfektionen und Stufendiagnostik beim infektafälligen Kind.

Im Rahmen des Kongresses laden sechs umfangreiche Symposien zur Diskussion. Hier geht es um die Impfstoffentwicklung bei präventablen Infektionen des Atemwege, die Cystische Fibrose, Pneumonien und ihre Komplikationen, die Rolle von Erbgut und Umwelt bei der Asthmaentstehung, Lunge und Immundefizienz und um zelluläre Grundlagen bei Asthma.



Daneben gibt es ausreichend Raum für verschiedene Satelliten-Symposien, State-of-the-Art-Lectures, freie Vorträge und Fallpräsentationen. Ein attraktives Gesellschaftsprogramm soll die 32. Jahrestagung der GPP schließlich allen Teilnehmern zu einem hoffentlich unvergesslichen Erlebnis machen.

Für die Anreise bieten die Veranstalter in Kooperation mit der Deutschen Bahn ein Kongress-ticket an. Mit diesem Sonderfahrchein kosten Hin- und Rückfahrt nur 109/119 Euro (2. Klasse mit/ohne Zugbindung) bzw. 169/179 Euro (1. Klasse mit/ohne Zugbindung).

Die Buchungshotline und alle weiteren, ständig aktualisierten Informationen zum Kongress finden sich auf der Homepage [www.gpp2010.de](http://www.gpp2010.de). Dort besteht auch die Möglichkeit zur Online-Anmeldung. Noch bis 16. Januar können dabei die ermäßigten Teilnahmegebühren genutzt werden.

## Spezifische Immuntherapie bei Baumpollenallergie: Schutz für die kommende Saison

Wer noch kurz vor Pollenflugbeginn mit einer spezifischen Immuntherapie (SIT) gegen frühblühende Bäume beginnen möchte, dem kann mit Staloral300® Birke geholfen werden. Schnelle Aufdosierung und ein praxisgerechtes Therapie-schemata kennzeichnen die Behandlung mit dem zugelassenen Fertigarzneimittel, das als Leitallergenpräparat bei Allergie gegen Birkenpollen wie auch gegen sieben weitere Baumpollenallergene wirksam ist. Mit Staloral300® Birke braucht der Pollengeplagte nicht bis zum nächsten Herbst zu warten. Ihm kann bereits für die kommende Saison mit einer evidenzbasierten, sehr gut verträglichen und auch bei Kindern sicheren Therapie geholfen werden.

Viele Baumpollenallergiker sehen Anfang des Jahres wieder einer Zeit der tränenden und juckenden Augen, der verstopften Nase und der Abgeschlagenheit entgegen. Im Herbst, dem üblichen Zeitpunkt für den Therapiebeginn einer SIT, waren die Symptome noch weit weg. Mit Staloral300® Birke muss der Patient aber nicht bis zum nächsten Herbst warten. Selbst noch kurz vor Pollenflugbeginn ist eine leitliniengerechte und evidenzbasierte Kausaltherapie möglich.

### Wirksam bereits in der ersten Pollensaison

Mit Inkrafttreten der Therapieallergene-Verordnung ist das Leitallergen-Prinzip in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Staloral300® Birke ist das einzige nach dem aktuellen Standard zugelassene SIT-Präparat in Tropfenform bei Baumpollenallergie. Damit ist dieses hochdosierte Präparat nicht nur für die evidenzbasierte Hyposensibilisierung von Birkenpollenallergikern, sondern auch für jene Patienten mit Sensibilisierungen gegen sieben weitere Baumpollen geeignet (Erle, Hasel, Weißbuche, Kastanie, Hainbuche, Eiche und Rotbuche). Die Einleitungsbehandlung erfolgt mit einer raschen Aufdosierung über elf Tage. Das praxisgerechte Therapieschema, das anschließend mit einer täglichen Einnahme des Präparats prä-/cosaisonal fortgesetzt wird, kann der Patient leicht in seinen Alltag integrieren.

Die Wirksamkeit zeigt sich bereits in der ersten Saison: In einer doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie mit erwachsenen Birkenpollenallergikern reduzierten sich schon in der ersten Therapiesaison die Symptom- und Medikamentenscores sowohl gegenüber Plazebo als auch im Vergleich zu den Scores zu Therapiebeginn signifikant [1]. Die Patienten waren also bereits im

ersten Frühjahr weniger stark durch Allergiesymptome belastet und benötigten weniger Medikamente, um ihren Alltag trotz Allergie zu meistern.

### Hohe Sicherheit

Für Arzt und Patient sehr wichtig ist die Frage der Sicherheit eines Medikaments. Auch in diesem Punkt kann die Hochdosis-SIT mit Staloral300® Birke überzeugen. Schwere systemische Reaktionen wurden nicht beobachtet, am häufigsten traten leichte bis mäßige lokale Reaktionen an der Mundschleimhaut auf, wie Jucken oder Schwellungen, die nach Erreichen der Erhaltungsdosis verschwanden [1]. Die Ergebnisse einer aktuellen Multicenterstudie veranschaulichen, dass die Sicherheit von Staloral300® Birke auch für Kinder und Jugendliche gewährleistet ist [2].

### Quelle:

[1] Khinchi MS et al. Allergy 2004; 59: 45–53.

[2] Seidenberg J et al. Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19: 125–131.

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





## Proaktive Erhaltungstherapie: Signifikant weniger Ekzemschübe mit Tacrolimus-Salbe

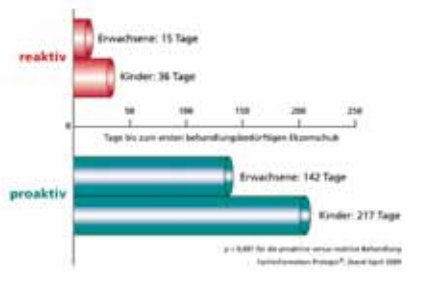
Die intensive Erforschung der Pathomechanismen der atopischen Dermatitis hat deutlich gemacht, dass der bisherige Standard bei der Behandlung eines akuten Ekzemschubes – die ausschließlich reaktive Therapie mit antiinflammatorischen Wirkstoffen – der Erkrankung nicht gerecht wird. Bei einem Symposium, das im Rahmen des 18. Kongresses der EADV (European Association of Dermatology and Venereology) im Oktober 2009 stattfand, machte Prof. Thomas Bieber, Bonn, deutlich, dass eine subklinische Entzündung der Haut auch dann bestehen bleibt, wenn die klinischen Zeichen eines akuten Ekzemschubes abgeklungen sind. Er unterstrich, dass diese Entzündungs-herde die Grundlage für die Entwicklung weiterer Ekzemschübe bilden. Diese neuen Erkenntnisse bilden die Rationale für ein neues Behandlungskonzept – die proaktive Erhaltungstherapie: Dabei wird Protopic®-Salbe längerfristig zweimal pro Woche auf zuvor befallene Hautareale aufgetragen. Der neue Behandlungsansatz ermöglicht es erstmals, aktiv in die subklinische

Entzündung zwischen den Ekzemschüben einzugreifen, das Auftreten von akuten Ekzemschüben hinauszuzögern und die läsionsfreien Intervalle zu verlängern.

**Studien bestätigen proaktive Therapie**  
Die Effektivität des neuen Therapiekonzeptes bestätigen die von Prof. Sakari Reitamo, Helsinki,

Finnland, präsentierten CONTROL-Studien (Clinical study ON Tacrolimus Ointment over the Long term) [1]. Reitamo betonte, dass die 267 Kinder (zwei bis 16 Jahre), die Protopic®-Salbe im Anschluss an eine intensive Initialtherapie zweimal wöchentlich anwendeten, mit einer signifikant geringeren Zahl an akuten Ekzemschüben profitierten als Kinder, die nur eine reaktive Therapie erhalten hatten ( $p < 0,001$ ). Mehr als die Hälfte der Kinder erlitt innerhalb des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr unter der proaktiven Erhaltungstherapie keinen einzigen Ekzemschub, und die Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubes war unter proaktiver Erhaltungstherapie signifikant länger (36 vs. 217 Tage) als unter reaktiver Therapie, so Reitamo. Eine analoge Studie mit 257 Erwachsenen kam zu ebenso überzeugenden Ergebnissen [1].

### Proaktive Therapie mit Tacrolimus-Salbe: Signifikant mehr Zeit bis zum ersten Ekzemschub



**Quelle:**  
[1] Reitamo S, Allsopp R, J Dermatol Treat 2009, in press

## AllerSlit® forte Gräser: Hochleistungs-SLIT auch für Kinder

Die sublinguale Immuntherapie (SLIT) gehört heute fest zum allergologischen Behandlungsalltag und empfiehlt sich insbesondere auch für Kinder. Eine wirksame und gut zu handhabende Therapieoption steht mit AllerSlit® forte zur Verfügung. Nachdem sich die sichere und gut verträgliche Hochleistungs-SLIT bereits bei erwachsenen Allergikern bewährt hat, liegen nun auch gute Ergebnisse zur Anwendung von AllerSlit® forte Gräser bei Kindern vor [1].

### Eine SLIT, die sich abhebt

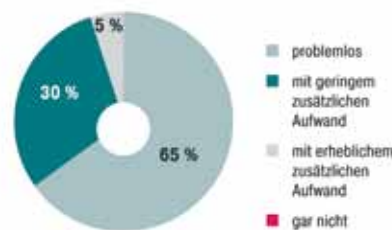
In einer Untersuchung mit 79 Kindern mit Gräserpollenallergie [1] und einem Durchschnittsalter von neun Jahren nahmen diese über einen Zeitraum von 17 Monaten einmal täglich AllerSlit® forte ein. Während der jeweiligen Pollensaison 2007 bis 2009 wurden die Symptome und der Medikamentenverbrauch dokumentiert. Am Ende der Behandlung waren die Kinder nahezu symptomfrei und mussten kaum noch Medikamente einnehmen. Der Symptom-Medikationsscore näherte sich dem Wert Null. Die Kinder haben die Hochleistungs-SLIT gut vertragen und Nebenreaktionen traten kaum auf [1]. Mit der kurzen Aufdosierung von einer halben Stunde lässt sich die SLIT von Allergopharma gut in den Praxisablauf integrieren, wie Allergologen im Rahmen einer Anwendungsstudie bestätigten. Dabei wurden mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens die Daten von 345 Gräserpollenallergikern zwischen fünf und 75 Jahren durch 83 niedergelassene Allergologen erfasst. Die Aufdosierung mit AllerSlit®

forte erfolgte bei der Hälfte der Patienten durch ein Verdoppeln der Dosen (1 Tropfen, 2 Tropfen, 4 Tropfen = 175 Prozent) mit Wartezeiten von jeweils 15 Minuten. Dabei war die Verträglichkeit sehr gut und es traten nur leichte bis moderate Nebenreaktionen auf (vor allem orales Allergiesyndrom). 95 Prozent der Allergologen gaben an, die Aufdosierung mit AllerSlit® forte „problemlos“ oder „mit geringem zusätzlichem Aufwand“ in den Praxisalltag integrieren zu können. Auch bei den Patienten kam die Aufdosierung gut an. Fast alle (97 Prozent der Erwachsenen und alle Kinder) erklärten, die Therapie fortsetzen zu wollen [2].

### Literatur:

- [1] Angrisano A. in preparation.
- [2] Martin E, Thum-Oltmer S, Mußler S, Meyer H, Narkus A: Eine verkürzte Aufdosierung im Verlauf der sublingualen Immuntherapie (SLIT) mit dem hochdosierten AllerSlit® forte ist sicher und praktikabel bei Erwachsenen und Kindern, Poster GAK 2009.

### Einfache Integration in den Praxisablauf



## 50 Jahre HAL Allergy

Die HAL Allergy Gruppe feierte 2009 ihr 50-jähriges Firmenjubiläum. 1959 als „Haarlems Allergen Laboratorium“ in Haarlem (Niederlande) in einem kleinen Labor gestartet, hat sich HAL Allergy zwischenzeitlich zu einem der europaweit führenden Anbieter von Allergenlösungen entwickelt. Wichtigstes Standbein der Gruppe ist seit mehr als 30 Jahren die deutsche HAL Allergie GmbH mit Sitz in Düsseldorf.

Aus vielen Beispielen praktischer Innovationen in 50 Jahren greift Jean Lumovici, Geschäftsführer der HAL Allergie GmbH, das Ein-Flaschen-Konzept heraus: „Damit waren wir sowohl bei der SCIT mit Purethal® als auch später bei der SLIT mit Sublivac® die Ersten.“ Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Purethal® Gräsern, Bäumen und Milben sind in mehreren placebo-kontrollierten Doppelblindstudien untersucht worden. Seit September 2009 wird unter dem Namen Sublivac® FIX auch eine Flexi-SLIT angeboten. „Mit Sublivac® FIX bieten wir Allergologen ein Präparat, das den verschiedenen Patiententypen gerecht wird, denn gerade bei der SLIT spielt die Compliance eine wichtige Rolle für den Therapieerfolg“, so Jean Lumovici. Im Herbst 2009 vollendete HAL den Umzug seiner Produktion von Haarlem nach Leiden. Wie Harry Flore, seit 2009 CEO der HAL Allergy Gruppe, betont, bietet der Bioscience-Park der Leidener Universität hervorragende Rahmenbedingungen für die Forschungsaktivitäten des Unternehmens. Die Produktionskapazitäten in der neuen state-of-the-art-Fabrik gäben zudem Raum für das weitere Wachstum der HAL Allergy Gruppe in Europa.

# Katzenallergie

## Liebe Eltern,

8,4 Prozent der sieben- bis 13-jährigen Kinder in Deutschland weisen laut KiGGS-Studie inzwischen Allergie-Antikörper gegen Katze auf. Dieser Ratgeber möchte Sie über die Ursachen der Zunahme, mögliche Symptome, die Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten der Katzenallergie informieren.

### Warum haben Katzenallergien zugenommen?

Die Haustierhaltung hat in den vergangenen Jahrzehnten stark zugenommen. Der enge Kontakt mit Tieren in der Wohnung bedeutet eine deutlich größere Allergiegefahr als der weniger intensive Kontakt mit Tieren, die draußen gehalten werden. Katzenallergene (Allergen = Allergieauslöser) lassen sich heutzutage in nahezu allen öffentlichen Räumen (z. B. in Schulen, Bussen) nachweisen, selbst wenn sich in diesen Räumen nie eine Katze aufgehalten hat. Der Grund dafür ist, dass Katzenhalter die Katzenallergene auf ihrer Kleidung mit sich tragen und so weiterverbreiten.

### Warum sind Katzenallergene so aggressiv?

Katzenallergene finden sich in den Haaren, Schuppen und im Speichel der Katze. Die Allergenteilchen sind sehr klein (wenige Mikrometer) und haften an kleinen Staubteilchen. Dies hat zur Folge, dass die Allergieauslöser in Räumen ohne große Luftbewegung sehr lange in der Luft schweben bleiben und leicht inhaliert werden können. Diese Allergenteilchen sind sehr stabil, verteilen sich im ganzen Haus und bleiben an Einrich-



Katzenallergene finden sich in den Haaren, den Schuppen und im Speichel der Katze.

tungsgegenständen und Wänden hängen. Noch bis zwei Jahre nach Entfernen einer Katze aus dem Haus sind Katzenallergene nachweisbar. Das Hauptallergen der Katze (Fel d 1) findet sich bei allen Katzen, sodass ein Katzenallergiker auf jede Katze reagiert, unabhängig von ihrer Rasse.

### Beschwerden bei Katzenallergie

Katzenallergiker bekommen meist sehr schnell einen Fließschnupfen, rote, juckende Augen, Husten und Atemnot, wenn sie ein Haus betreten, in dem eine Katze gehalten wird – auch wenn sich die Katze zu diesem Zeitpunkt überhaupt nicht im Haus aufhält. Ein direkter Kontakt mit der Katze (z. B. Streicheln) kann einen juckenden Hautausschlag hervorrufen. Ein starker Katzenallergiker kann bereits Symptome bekommen, wenn z. B. der Sitznachbar in der Schule eine Katze zu Hause hat.

### Diagnose

Die Verdachtsdiagnose einer Katzenallergie ergibt sich aus der Vorgeschich-

te. Der Nachweis von Allergieantikörpern gegen Katze geschieht mit dem Haut-Prick-Test oder RAST-Bluttest. Passen Vorgeschichte und Allergietest-Befund zusammen, handelt es sich um eine Allergie. Eine Provokation der Nasenschleimhaut oder Bindehaut mit Katzenallergenen zum Beweis einer Katzenallergie ist nur in Ausnahmefällen erforderlich. Wird bei einem Haut-Prick-Test oder RAST-Test eine positive Reaktion auf Katze getestet, ohne dass der Betreffende Allergie-Symptome zeigt, spricht man von einer Sensibilisierung.

### Was tun bei einer Katzenallergie?

#### 1) Einzig sichere Methode:

##### ■ Katze entfernen

Bei Tierallergien steht das Meiden des Tieres vor allen anderen Maßnahmen im Vordergrund. Die einzige nachhaltig effektive Methode ist, die Katze aus dem Haus zu entfernen. Es dauert allerdings mindestens drei bis vier Monate, bis die Menge der Katzenallergene auf ein Niveau gefallen ist, das weitere Beschwerden unwahrscheinlich macht.

##### ■ Auch indirekte Katzenkontakte meiden

Beispiel: In der Schule Sitznachbarn aussuchen, die keine Katze zu Hause haben. In Skandinavien gibt es inzwischen Schulklassen, in denen kein Kind ein Haustier besitzt.

#### 2) Nur eingeschränkt wirksame Maßnahmen:

Die folgenden Maßnahmen können den Katzenallergengehalt zwar vermin- ➤

dern, jedoch meist nicht so stark, dass ein Katzenallergiker dadurch beschwerdefrei wird.

### ■ Katze draußen halten

Wird die Katze außerhalb des Hauses gehalten, reduziert sich im Haus natürlich die Menge der Katzenallergene. Spielen allerdings andere Familienmitglieder mit der Katze im Garten, so bringen sie auf ihrer Kleidung Allergieauslöser mit in die Wohnung. Dies kann ausreichen, beim Katzenallergiker Beschwerden auszulösen. Absolut verboten für die Katze müssen das Kinderzimmer und der Schlafbereich sein.

### ■ Katze waschen

Das regelmäßige Waschen einer Katze reduziert die Menge der Allergene auf der Katze. Dieser Effekt hält allerdings weniger als eine Woche an, sodass diese Maßnahme sehr häufig wiederholt werden müsste, um auf Dauer effektiv zu sein.

## Maßnahmen bei Katzenallergie

### ■ Einzig sichere Methode

- Katze aus dem Haus entfernen
- auch indirekte Katzenkontakte meiden

### ■ Nur eingeschränkt wirksame Maßnahmen

- Reservoirs für Katzenallergene wie Teppiche oder Sofas reduzieren
- Staubsauger mit effektiven Filtersystemen (HEPA-Filter) verwenden
- Luftumsatz in der Wohnung durch regelmäßiges Lüften erhöhen, bzw. effektive Luft-Filterssysteme (HEPA-Filter) verwenden, um in der Luft schwebende Allergene zu reduzieren
- Katze mindestens einmal pro Woche waschen

### ■ Medikamente

- Antihistaminika (z.B. Cetirizin, Loratadin)
- Behandlung eines bestehenden Asthma bronchiale
- in Ausnahmefällen: Hyposensibilisierung

Tab. 1



Für Katzenallergiker ist das Herumtollen mit dem Stubentiger leider tabu. Die einzig richtige Empfehlung lautet hier: Abstand halten!

### ■ Gibt es „hypoallergene“ Katzen?

Es werden zwar immer wieder für teures Geld Züchtungen von Katzen angeboten, die angeblich keine Beschwerden mehr auslösen. Ein richtiger Katzenallergiker reagiert jedoch auch auf diese Katzen.

### ■ Wohnungseinrichtung

Einrichtungsgegenstände wie Teppiche oder Sofas, auf denen sich Katzenallergene leicht festsetzen können, sollten reduziert werden. Zu empfehlen sind wischbare Böden.

### ■ Lüften und Luftfilter

Regelmäßiges Lüften kann den Allergengehalt in der Luft vermindern. Verwenden Sie Staubsauger mit effektiven Filtersystemen (HEPA), damit die Katzenallergene nicht beim Staubsaugen weiter verbreitet werden. Auch Luftfilteranlagen mit HEPA-Filtern können die in der Luft schwebenden Allergene reduzieren, allerdings nicht komplett entfernen.

## 3) Medikamente

Antihistaminika (z. B. Cetirizin, Loratadin) können die Beschwerden lindern und auch vorbeugend bei einem vorhersehbaren Katzenkontakt gegeben werden.

Ein Asthmatiker inhaliert bei Husten und Atemnot sein Akutmedikament (z. B. Salbutamol).

## 4) Hyposensibilisierung

Die Hyposensibilisierung wird vor allem bei Allergieauslösern eingesetzt, die nur schwer zu meiden sind (z. B. Pollen). Bei Tierallergien kommt sie nur in Ausnahmefällen zur Anwendung, da das Vermeiden eines direkten Tierkontaktes meist möglich und die Nebenwirkungsrate (z. B. Asthmaanfälle) bei der Hyposensibilisierung gegen Tiere recht hoch ist.

### Weitere Informationen unter:

[www.pina-infoline.de](http://www.pina-infoline.de) (Präventions- und Informationsnetzwerk Allergien und Asthma)

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

## IN DEUTSCHLAND

### 9. WAPPA-Workshop „Allergologie und Pneumologie – Aktuell“

6. Februar 2010, Bonn

ausschließlich für Mitglieder von WAPPA und GPA

**Leitung:** Dr. Ernst Rietschel, Köln

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

### 7. gemeinsame Jahrestagung der AG Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS) und AG Neurodermitisschulung (AGNES)

19./20. Februar 2010, München

**Leitung:** Prof. Dr. C.P. Bauer, Gaißach; Prof. Dr. Dr. J. Ring, München

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

### Fortsetzungskurs „Ausbildung zum Prüfarzt/Prüfartzassistenten“ und Refresher-Kurs GCP-Training für Prüfärzte

26./27. Februar 2010, Aschaffenburg

**Information:** NETSTAP e.V., Frau Eike Stöckmann, Forschungszentrum Borsstel, Parkallee 35, 23845 Borsstel, Fax: 04537-188747, Web: www.netstap.de

### 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

4.–6. März 2010, Berlin

**Leitung:** Prof. Dr. Ulrich Wahn, Charité Berlin

**Information:** Wurms & Partner PR GmbH, Bernrieder Str. 4, 82327 Tutzing, Tel. 08158-9967-0, Fax 08158-9967-29, E-Mail: info@wurms-pr.de, Web: www.gpp2010.de

### Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der nappa

5./6. März 2010, Osnabrück

**Leitung:** Prof. Dr. A. Bufe, Bochum; Dr. R. Szczepanski, Osnabrück

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

### 21. Gaißacher Tage

12.–14. März 2010, Gaißach b. Bad Tölz

**Leitung:** Prof. Dr. Carl Peter Bauer, Fachklinik Gaißach

**Information:** Fachklinik Gaißach, 83674 Gaißach, Tel.: 08041-798-249, Fax: 08041-798-222, E-Mail: carl-peter.bauer@drv-bayernsued.de

### 3. Interdisziplinäres Weidener Frühjahrs-Symposium „Pädiatrische Pneumologie und Allergologie“

17. April 2010, Weiden/Oberpfalz

**Leitung:** Dr. Johannes Otto, Klinikum Weiden

**Information:** Wurms & Partner PR GmbH (siehe oben)

### 4. Nahrungsmittelallergie-Tag der WAPPA

24. April 2010, Bonn

**Leitung:** Dr. Peter Eberle, Kassel; Dr. Lars Lange, Bonn

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

### Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der nappa

7./8. Mai 2010, Osnabrück

**Leitung:** Prof. Dr. A. Bufe, Bochum; Dr. R. Szczepanski, Osnabrück

**Information:** Akademie Luftiku(r)s, Beate Hagedorn-Heße (siehe oben)

### Seminar „Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung“ der WAPPA

25./26. Juni 2010, Köln

**Leitung:** Dr. Frank Friedrichs, Aachen

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

### 5. Deutscher Allergiekongress Hannover 2010

8.–11. September 2010, Hannover

**Veranstalter:** AKM Allergiekongress und Marketing GmbH

**Leitung:** Prof. Dr. Thomas Werfel, Medizinische Hochschule Hannover  
**Organisation:** FLASKAMP AG, Marieke Fiona Witteben, Klosterstr. 64, 10179 Berlin, Tel.: 030-46006-707, Fax: 030-46006-770, E-Mail: allergiekongress@flaskamp.de, Web: www.allergiekongress.de

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

24./25. September 2010, Kremmen (Brandenburg)

**Leitung:** Prof. Dr. Bodo Niggemann, DRK-Kliniken Berlin-Westend

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

### 24. Jahrestagung der AGPAS

8./9. Oktober 2010, Heidelberg

**Leitung:** PD Dr. Olaf Sommerburg, Heidelberg

**Information:** Wurms & Partner PR GmbH (siehe oben)

Weitere Termine auf der Homepage der GPA, [www.gpaev.de](http://www.gpaev.de)

## IM AUSLAND

### World Immune Regulation Meeting IV (WIRM IV)

29. März–1. April 2010, Davos, Schweiz

**Leitung:** Prof. Cezmi A. Akdis MD, Davos

**Organisation und Information:** Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Obere Str. 22, 7270 Davos, Schweiz, E-Mail: wirmIV@wirm.ch, Web: www.siaf.uzh.ch, Kongress-Website: www.wirm.ch

### XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI London 2010)

5.–9. Juni 2010, London, Großbritannien

**Veranstalter:** EAACI, Genferstr. 21, 8002 Zürich, E-Mail: info@eaaci.net, Web: www.eaaci.net

**Kongress-Sekretariat:** Congrex Sweden AB, P.O. Box 5619, 114 86 Stockholm, Schweden, Tel.: +46-8-459 66 00, Fax: +46-8-661 91 25, E-Mail: eaaci2010@congrex.com, Kongress-Homepage: www.eaaci2010.com

### 9th International Congress on Pediatric Pulmonology (CIPP IX)

19.–21. Juni 2010, Wien, Österreich

**Leitung:** Eitan Kerem, Hadassah Medical Center, Jerusalem

**Information:** Medi@xa, Anne F. Bidart MD, 27 rue Masséna, 06000 Nizza, Frankreich, Tel.: +33-(0)-497-038-597, Fax: +33-(0)-497-038-598, E-Mail: cipp@cipp-meeting.com, Web: www.cipp-meeting.com

Titelthema der nächsten Ausgabe:  
**Asthma bronchiale**  
Die Ausgabe 2/2010  
erscheint am 31. März 2010

