

PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



TOPIC

Die Immunmechanismen der Allergie und Toleranz

TOPIC

Die Immunologie der Allergen-Immuntherapie

TOPIC

Das Immunsystem und SARS-CoV-2

ELTERNRATGEBER

Erdnussallergie – Diagnose, Therapie und Prävention

Liebe Leserinnen und Leser,

„Die moderne Wissenschaft lebt im Begriff des **unbegrenzten Fortschritts**. Damit erfuhrt der **Wahrheitsbegriff** in der Moderne selbst eine entscheidende Veränderung: Er verwandelte sich, oder zerfiel, in eine **Folge von Wahrheiten**, deren jede in ihrer Zeit Allgemeingültigkeit beanspruchte, obwohl gerade die Kontinuität der Forschung nur etwas Vorläufiges zuließ.“ So schreibt es Hannah Arendt – die politische Philosophin, wie sie sich bezeichnet – 1971 in ihrem Buch zum Leben des Geistes (Piper-Verlag 1998, Seiten 64–65).

Über die **aktuellen Wahrheiten** zur Immunologie in der Allergologie wollen wir in dieser Ausgabe berichten. Die Immunologie gibt uns die Möglichkeit, die Prozesse hinter den Erscheinungen allergischer Erkrankungen zu verstehen und in unsere Entscheidungen über die Wahl der Diagnostik und Therapie mit einzu beziehen. Dabei fokussieren wir auf zwei wesentliche Aspekte der Allergologie: die Immunologie der Entstehung der Allergietoleranz im frühen Kindesalter und die Immunologie der Entstehung der Allergietoleranz nach einer stattgehabten Allergen-Immuntherapie (AIT).

Um aus der Perspektive der Immunologie gerade auch der aktuellen Entwicklung

von COVID-19, der Infektion mit Coronavirus SARS-CoV-2, gerecht zu werden, haben wir zusätzlich den Immunologen Volker Wahn gebeten, uns einen Überblick über die **aktuellen Wahrheiten** jener pathophysiologischen und -immunologischen Prozesse während dieser Erkrankung zu geben.

Aus unseren Ressorts: Hier beantworten wir zwei Fragen an die Allergologinnen und Allergologen: Katja Nemat schreibt zur Wirtschaftlichkeit von Magistralrezepturen, die bei der Basistherapie der Atopischen Dermatitis bedeutsam sind und Michael Gerstlauer beantwortet die Frage, ob die Effektivität der AIT im Verlauf überprüft werden muss und kann. Im Journal Club berichten wir passend zum Thema des Journals von der Relevanz bestimmter B-Gedächtniszellen und neuer Erkenntnisse zu diesen. Im Umweltressort diskutiert Edda Weimann, die Nachfolgerin von Peter Bauer in Gaißach, wieso Krankenhäuser in Zeiten des Klimawandels dringend nachhaltig wirtschaften sollten. Weiterhin stellen Katharina Schulz aus Hannover und Koautorinnen und -autoren einen sehr spannenden Pneumologischen Fall vor, bei dem ein Kind rekurrenzierende Krupp-Symptome hat und die Autorinnen und Autoren fra-

gen, ob das normal sein kann. Schließlich werden Sie einen aktualisierten Elternratgeber zum Thema Erdnussallergie von Luzie Kremer, Claus Pfannenstiel und Frank Friedrichs finden.

Diese Ausgabe erscheint erneut pünktlich zum Deutschen Allergiekongress 2020 in Wiesbaden, der unter Federführung des AEDA und den Präsidenten Prof. Thomas Fuchs und Prof. Randolph Brehler durchgeführt wird. Das Motto: **Allergologie zwischen Grenzen und Möglichkeiten**. Trotz der COVID-19-Pandemie wird der Kongress stattfinden, dieses Mal als Hybrid mit Präsenzveranstaltungen und Webinars. Wir akzeptieren die Grenzen, die uns zurzeit gesetzt werden und wollen trotzdem mit Ihnen zusammen die Möglichkeiten der Allergologie ausloten und vertiefen.

Diese Ausgabe unserer Zeitschrift konzentriert sich dabei auf grundlegende Fragen aus der Immunologie der Allergologie.

Ihnen wünsche ich eine gute Lektüre, mit den besten Grüßen,

Ihr
Albrecht Bufe

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe



Henkenbergstraße 24
44797 Bochum

bufealb@gmail.com

INHALT / IMPRESSUM

TOPIC

6 Die Immunologie in der Allergologie

Die folgenden Topic-Artikel und der Journal-Club in diesem Heft betrachten die Allergologie aus der Perspektive des Immunsystems. Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen sind ohne die Kenntnis immunologischer Abläufe nicht zu verstehen. Der folgende Text soll als übergeordnete Einleitung zu den nachfolgenden Artikeln dienen.

7 Allergie und Toleranz – Immunologische Mechanismen

Für die Pathogenese der Allergie ist die Interaktion von allergenpräsentierenden Dendritischen Zellen und den allergenerkennenden T-Helfer-Zellen von entscheidender Bedeutung. In diesem Übersichtsartikel wird die Bedeutung und das Zusammenspiel dieser Zelltypen erläutert und ein Ausblick gegeben, wie Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien genutzt werden, um prophylaktische Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die immunregulatorisch das Sensibilisierungsgeschehen unterdrücken.

13 Die Immunologie der Allergen-Immuntherapie (AIT)

Allergien werden von Hyperreaktivitäten des Immunsystems verursacht. Bei Neurodermitis, Urtikaria, Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale stehen die IgE-vermittelte Typ-I- und die T-Zell-vermittelte Typ-IV-Hyperreaktivität (nach Coombs und Gell) im Vordergrund. Die Allergen-Immuntherapie ist eine Behandlung der Typ-I-Allergien; dabei wird versucht, das Immunsystem so zu modulieren, dass es nicht mehr überreagiert. In diesem Artikel werden die bisher bekannten Mechanismen dieser Modulation zusammengefasst.

19 COVID-19: Wie reagiert unser Immunsystem auf SARS-CoV-2?

Über kaum eine Erkrankung wurde in diesem Jahr so viel berichtet wie über COVID-19. Epidemiologie und Klinik werden hier nur am Rande diskutiert. Diese Übersicht konzentriert sich auf folgende Fragen: Wie reagiert unser Immunsystem auf die Infektion mit SARS-CoV-2? Welche Ansätze einer immunologisch basierten Therapie gibt es?

WEITERE THEMEN

32 Journal Club

IgG-Gedächtnis-B-Zellen als Quelle für die IgE-Antwort bei Allergien?

34 Leserbrief

Warum wir den Begriff „Schulmedizin“ nicht verwenden sollten

36 Der pneumologische Fall

Rekurrierendes Krupp-Syndrom im Schulalter – kann das noch normal sein?

40 Fragen an den Allergologen

Wirtschaftliche Aspekte der Verordnung

41 Serie Quartheft

Muss der Effekt der SIT überprüft werden?

43 Umweltmedizin

Wieso sollte jedes Krankenhaus nachhaltig wirtschaften?

49 Elternratgeber

Erdnussallergie

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 23. Jg. / Nr. 4

Herausgeber:

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.,
Rathausstraße 10, 52072 Aachen,
Tel. 0241 9800-486, Fax 0241 9800-259,
gpa.ev@t-online.de, www.gpau.de

Verlag:

iKOMM • Information und Kommunikation im Gesundheitswesen GmbH,
Grimbartweg 6, 45149 Essen,
Tel. 0201 95972802, Fax 0201 95972803,
info@ikomm.info, www.ikomm.info
Verlagsleitung: Albrecht Habicht

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. Albrecht Bufer, Henkenbergstraße 24,
44797 Bochum, buealb@gmail.com; Dr. med.
Armin Grübl, Kinderklinik München Schwabing,
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Klinikum Schwabing, München Klinik gGmbH
und Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München,
Kölner Platz 1, 80804 München,
armin.gruebl@tum.de.

Ressortschriftleiter: Dr. med. Peter J. Fischer,
73525 Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber);
Dr. med. Michael Gerstlauer, Klinikum Augsburg,
Klinik für Kinder und Jugendliche, 86156 Augsburg
(Fragen an den Allergologen); Dr. med. Thomas
Lob-Corzilius, Wielandstr. 15, 49078 Osnabrück
(Umweltmedizin); Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg,
Lehrbeauftragter an den Universitätskinderkliniken
Oldenburg und Göttingen (Pädiatrische Pneumologie);
Prof. Dr. med. Volker Wahn, Charité Campus
Virchow, Klinik m. S. Pädiatrische Pneumologie und
Immunologie, 13353 Berlin (Pädiatrische Immunologie)

Redaktion:

Dr. med. Susanne Meinrenken, Bremen,
susanne.meinrenken@sprachzeug.de

Bildnachweis:

Titelseite: **Colourbox** | #232319, S. 3: **A. Bufer**,
S. 9: **A. Bufer/M. Peters**, S. 12: **M. Peters**, S. 32: **A. Bufer**,
S. 40: **Colourbox** | #246329, S. 42 oben: **Colourbox** |
Giulio Fornasar; S. 42 unten: **Colourbox** | Sergey Nivens,
S. 49: **Colourbox** | Jakub Cejpek, S. 51: **S. Schmidt**,
S. 52: **Colourbox** | purplequeue, S. 53: **Fotolia** | Picture
Factory

Anzeigenleitung:

iKOMM GmbH, Albrecht Habicht.
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6 vom 1. Oktober 2019

Erscheinungsweise:

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

Bezugspreise:

Einzelheft (eJournal): 15,35 Euro, Jahresabonnement:
47,60 Euro, Jahresabonnement für Studenten
(bei Vorlage einer Bescheinigung): 33,80 Euro

Layout: kipconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

ZU DEN TOPICS

Die Immunologie in der Allergologie

Albrecht Bufe, Bochum

Die folgenden Topic-Artikel und der Journal-Club in diesem Heft betrachten die Allergologie aus der Perspektive der Immunologie. Es ist sicher unumstritten für naturwissenschaftlich basierte Ärztinnen und Ärzte, dass Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen ohne die Kenntnis immunologischer Abläufe nicht zu verstehen ist. Der folgende Text dient als eine übergeordnete Einleitung zu den nachfolgenden Artikeln.

Das Immunsystem ist ein System, also eine biologische Entität, die aus unterschiedlichen Kompartimenten und Faktoren besteht, die komplex interagieren. Daraus ergibt sich, dass die Allergologie medizinisch gesehen interdisziplinär ist, weil unterschiedliche Organsysteme, die von unterschiedlichen Fachspezialitäten in der Medizin behandelt werden, immunologisch gesehen gemeinsam betroffen sind.

Wir können in diesem Heft nicht alle immunologischen Aspekte, die für die Allergologie von Bedeutung sind, darstellen

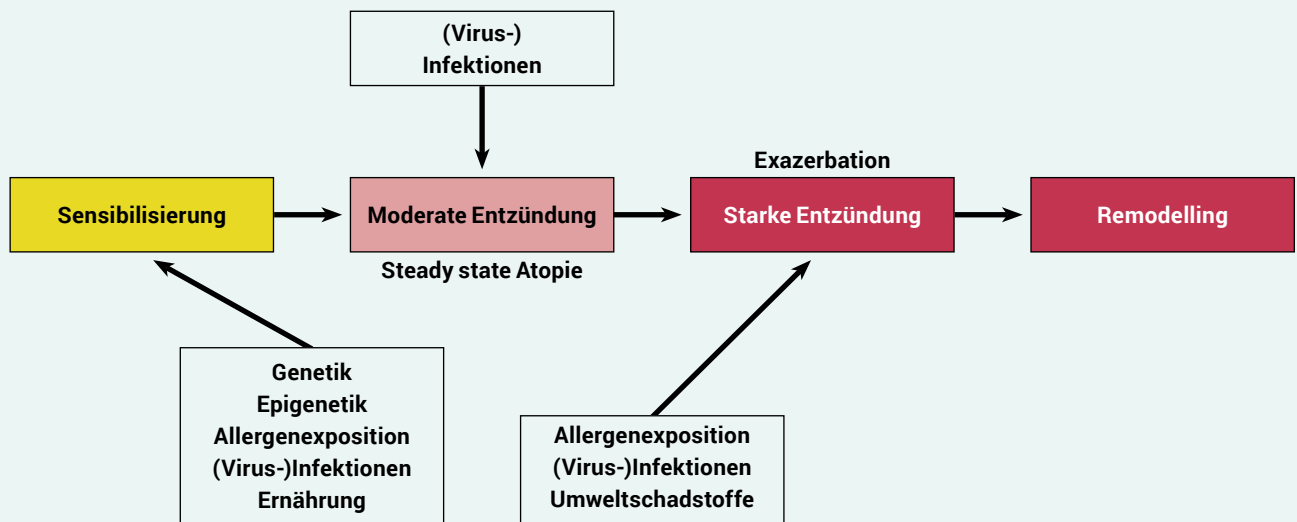
und diskutieren. Wir fokussieren deshalb auf die zwei zurzeit zentralen Themen in unserem Fach:

- die Immuntoleranz und ihre Störungen bei der Entstehung und Entwicklung von allergischen Krankheiten sowie
- das für Allergologinnen und Allergologen bedeutsamste Therapieprinzip, nämlich die Allergen-Immuntherapie (AIT) und ihre Immunmechanismen.

Echte allergische Erkrankungen setzen immer eine **Sensibilisierung** gegenüber exogenen Antigenen, also den Allerge-

nen voraus. Sensibilisierungen entstehen zumeist frühzeitig im Kindesalter und drücken sich durch die Anwesenheit von IgE-Antikörpern aus, welche eine Entzündungsreaktion auslösen können, aber nicht müssen. Zahlreiche Faktoren wie die Genetik, Epigenetik, Allergenexposition, Infektionen und Ernährung kommen zusammen, um die Sensibilisierung entstehen zu lassen (Abb.). Mit der Sensibilisierung, die quasi ein Durchbrechen einer Immuntoleranz gegenüber Allergenen beinhaltet, geht eigentlich immer eine moderate Entzündungsreaktion einher,

Abbildung



Sowohl aus der Umwelt (exogen) als auch endogen ist das Immunsystem dem Einfluss verschiedener Faktoren ausgesetzt.

die klinisch aber in den meisten Fällen unwirksam bleibt. Erst mit weiteren bestimmten Infektionen, hauptsächlich Virusinfektionen, ständigen Allergenexpositionen und durch unterschiedlichste Umweltfaktoren, wie z. B. das Rauchen, exazerbiert die moderate Entzündung zu einer **klinisch relevanten Form**, die mit schwersten Krankheitseffekten einhergehen kann.

Die ersten beiden Artikel beschäftigen sich konsequenterweise zum einen mit

Mechanismen der immunologischen Toleranz und zum anderen mit denen der Immunmodulation während der Allergen-Immuntherapie. Aus aktuellem Anlass gibt uns der dritte Artikel einen Einblick in die Immunmechanismen der COVID-19-Erkrankung. Interessanterweise sind es die Hyperinflammation, die Vaskulitis und die Thromboseneigung – alles immunologisch bedingte Effekte –, welche die SARS-CoV-2-Infektion so gefährlich machen. Wir hoffen, dass wir auch für

immunologisch nicht so geschulte Kolleginnen und Kollegen hier spannende Inhalte nachvollziehbar und nützlich darstellen können.

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Henkenbergstraße 24 | 44797 Bochum
bufealb@gmail.com

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

TOPIC

Allergie und Toleranz – Immunologische Mechanismen

Marcus Peters, Bochum

Die Pathogenese der Allergie beginnt schon im frühen Kindesalter mit der Sensibilisierung gegen Allergene. Hierbei ist die Interaktion von allergenpräsentierenden Dendritischen Zellen und den allergenerkennenden T-Helfer-Zellen von entscheidender Bedeutung. Nicht alle Kinder entwickeln Allergien. Es wird vermutet, dass hierfür die Aktivität von tolerogenen Dendritischen Zellen und regulatorischen T-Zellen von entscheidender Bedeutung sind. In diesem Übersichtsartikel wird die Bedeutung und das Zusammenspiel dieser Zelltypen erläutert und ein Ausblick gegeben, wie Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien genutzt werden, um prophylaktische Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die immunregulatorisch das Sensibilisierungsgeschehen unterdrücken.

Dendritische Zellen und T-Helfer-Zellen

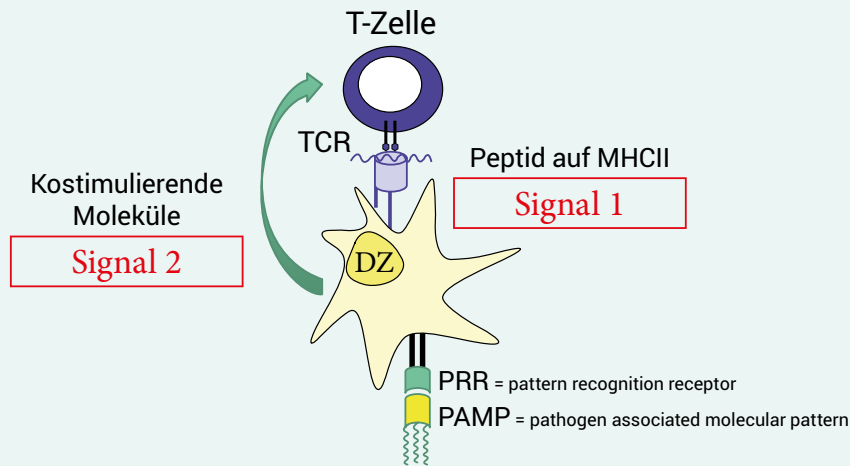
Bei der Pathogenese respiratorischer Allergien nimmt das Zusammenspiel von verschiedenen Immunzellen eine wichtige Rolle ein. Es wurde eine Beteiligung von Dendritischen Zellen (DZ), Makrophagen, T- und B-Lymphozyten, Mastzellen, basophilen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten sowie Strukturzellen, wie Epithelzellen, Fibroblasten und glatten Muskelzellen, beschrieben. Die T-Helfer-Zellen, eindeutig charakterisiert durch ihre Expression

des CD4-Oberflächenmoleküls, sind für die Immunpathogenese der allergischen Reaktion von besonderer Bedeutung. Sie beeinflussen den Krankheitsverlauf besonders durch die Expression verschiedener Zytokine und steuern mit diesen unter anderem den Einstrom der verschiedenen Granulozyten-Subpopulationen ins Gewebe und damit das inflammatorische Geschehen.

Es ist heute hinlänglich bekannt, dass T-Helfer-Lymphozyten durch antigenpräsentierende DZ aktiviert werden müssen [5]. Diese spezialisierten „Wachposten“

des Immunsystems findet man in allen Abschnitten der Atemwege von der Nasenschleimhaut bis in die Alveolen. Auch unter nicht inflammatorischen Bedingungen findet eine kontinuierliche Wanderung von DZ, die im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen entstehen, in die Atemwege statt, sodass die Population dieser Zellen in der Lunge ständig erneuert wird. Die DZ der Lunge sind sowohl in den interalveolaren Septen des Lungenparenchyms als auch direkt unter dem Bronchialepithel lokalisiert, welches die größeren Atemwege auskleidet. In adulten Ratten wurden DZ in einer mitt-

Abbildung 1. Aktivierung einer T-Zelle durch eine Dendritische Zelle (DZ)



Es müssen immer zwei Signale gegeben werden. Das erste Signal ist die Erkennung von auf MHC präsentierten Peptiden durch den T-Zell-Rezeptor und das zweite Signal erfolgt durch kostimulierende Moleküle, die von der DZ nur exprimiert werden, wenn sie über Mustererkennungsrezeptoren (PRR) aktiviert wurde.

leren Zelldichte von 700 Zellen pro Quadratmillimeter Trachealepithel nachgewiesen. Im Epithel der Bronchien nach der fünften Bifurkation befinden sich dann noch 100 Zellen pro Quadratmillimeter.

Die DZ des Bronchialepithels nehmen Antigene, so auch Allergene auf, welche durch Transzytose durch die Epithelzellen geschleust werden. Alternativ können die Antigene aber auch direkt aus den Atemwegen aufgenommen werden, da mikroskopische Untersuchungen gezeigt haben, dass Pseudopodien der DZ zwischen den Epithelzellen hindurch bis in das Atemwegslumen hineinreichen. Dabei registrieren die Zellen gleichzeitig, ob die inhalierten Antigene potenziell schädlich für den Organismus sein können. Für diese Überwachungsaufgabe sind die Pattern-recognition-Rezeptoren (PRR) von Bedeutung, mit denen die Zellen pathogenspezifische Strukturmotive (PAMP: pathogen associated molecular pattern) erkennen und durch die Bindung dieser aktiviert werden. Sämtliches aus Protein bestehendes Antigenmaterial wird von den Zellen intrazellulär in kur-

ze Peptide gespalten. Diese werden an MHC-Moleküle gebunden und anschließend anderen Immunzellen, vor allem T-Lymphozyten, auf der Zelloberfläche präsentiert.

Neben dem ersten Signal, das von der Antigenpräsentation herrührt, wird noch ein zweites Signal von der DZ benötigt, um die T-Zelle zu aktivieren; dieses zweite Signal kommt meist durch kostimulierende Moleküle, die nur exprimiert werden, wenn die DZ über PRR aktiviert wurden (Abb. 1).

Unter welchen Umständen DZ zu einem Phänotyp differenzieren, der in der Lage ist, T-Helfer-Zellen vom Typ Th2 zu aktivieren und damit allergische Immunreaktionen zu induzieren, ist noch nicht abschließend geklärt. Es wurden allerdings Faktoren nachgewiesen, die begünstigen, dass sich eine Th2-gerichtete allergische Immunantwort ausbildet. So konnte im Tiermodell nachgewiesen werden, dass DZ, die mit GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulatory factor) generiert werden, eine allergische

Immunantwort induzieren können. GM-CSF ist ein Zytokin, das unter anderem von Zellen des Atemwegepithels produziert werden kann. Und es konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Extrakten aus Hausstaubmilben über die Atemwege die lokale Produktion von GM-CSF induziert wird. Dabei ist die Produktion dieses Zytokins entscheidend an der Entstehung der allergischen Immunantwort beteiligt. Darüber hinaus scheint auch von Epithelzellen produziertes TSLP (thymic stromal lymphopoietin) einen Phänotyp der DZ zu begünstigen, der in der Lage ist, Th2-Zellen zu generieren.

T_{reg}-Zellen in der Immunpathogenese von Asthma

Regulatorische T-Zellen (T_{reg}) sind wichtig für die Induktion und Aufrechterhaltung einer immunologischen Toleranz gegen fremde und körpereigene Antigene. Sie werden in zwei Populationen unterteilt:

- I Zum einen sind es die natürlichen T_{reg} (nT_{reg}; CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺), welche im Thymus reifen und einen Anteil von 5–10% der peripheren CD4⁺-Zellen ausmachen.
- I Zum anderen sind es die induzierten T_{reg} (iT_{reg}), die in den peripheren Lymphknoten reifen. Zu dieser Gruppe gehören die Foxp3⁺ iT_{reg} (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺), die IL10-produzierenden regulatorischen T-Zellen vom Typ 1 (T_{R1}, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻) und die TGF-β produzierenden Th3-Zellen (CD4⁺CD25⁻Foxp3⁻).

T_{R1}-Zellen zeichnen sich besonders durch eine verstärkte IL10-Expression aus. Das IL10 ist in der Lage, eine antigenspezifische Effektor-T-Zell-Antwort zu unterdrücken.

Anhand von Mausexperimenten wurde der Einfluss von T_{regs} bei Asthma erweitert. So führten der Verlust von T_{regs} zu einer gesteigerten und die erneute Rückführung, also der Transfer dieser

Zellen zu einer verminderten Atemwegshyperreaktivität. Zusätzlich schützen die T_{regs} in Transferversuchen vor dem Remodeling der Atemwege.

Studien am Menschen zeigen keine eindeutigen Ergebnisse. Bei an Asthma bronchiale erkrankten Kindern z. B. konnten weniger T_{regs} im Blut und in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nachgewiesen werden als bei Gesunden. Andere Studien wiederum veröffentlichten eine erhöhte Anzahl von T_{regs} in der BAL von Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma. Dennoch besitzen die T_{regs} das Potenzial, eine Immunantwort zu unterdrücken, so dass sie für verschiedene Therapieansätze in Betracht gezogen werden.

Tolerogene DZ

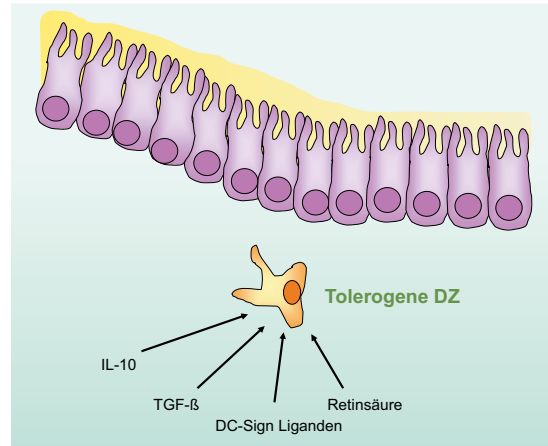
Es gibt verschiedene immunologische Mechanismen, die für die Induktion einer Toleranz von T-Lymphozyten gegenüber harmlosen Antigenen verantwortlich sind. Die zentrale Toleranz wird im Thymus während der Interaktion von reifen T-Zellen mit spezialisierten Thymusepithelzellen und DZ induziert, die ein umfangreiches Repertoire an Selbstantigenen präsentieren. Selbst gewebeschränkte Antigene werden unter dem Einfluss eines bestimmten Transkriptionsfaktors (AIRE, Autoimmunregulator) produziert. Es ist jedoch bekannt, dass einige potenziell autoreaktive T-Lymphozyten den Thymus verlassen, weil nicht alle möglichen Autoantigene dort präsentiert werden. Um die Aktivierung dieser potenziell autoreaktiven T-Lymphozyten in der Peripherie zu verhindern, kommt die Induktion einer peripheren Toleranz ins Spiel, die durch ein Zusammenspiel von tolerogenen DZ mit regulatorischen T-Zellen charakterisiert ist. Diese spielt auch eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie der Allergien.

Induktion von tolerogenen DZ

Die Induktion von tolerogenen (Toleranz induzierenden) DZ erfolgt durch bestimmte Faktoren. Ein Beispiel für deren Induktion ist die Wirkung von IL-10 auf DZ. Die Quelle dieses antiinflammatorischen Zytokins könnten z. B. regulatorische T-Zellen sein: Von diesen ist bekannt, dass sie gute Produzenten von IL-10 sind, die auf parakrine Weise auf die DZ wirken können, indem sie DZ in einem unreifen Zustand mit geringer Expression von kostimulatorischen Zytokinen festhalten. Eine andere Mög-

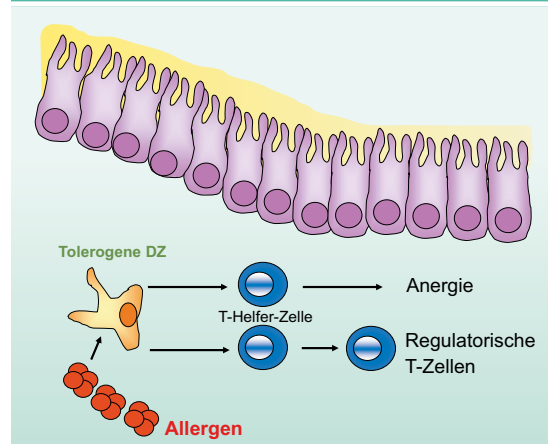
lichkeit ist, dass das freigesetzte IL-10 autokrin wirkt, nachdem es z. B. durch Aktivierung der c-Typ-Lektinrezeptoren, z. B. DC-SIGN, induziert wurde. Es wird vermutet, dass dieser Mechanismus an der Persistenz von Mykobakterieninfektionen beteiligt ist, da Polysaccharide der Zellwand von z. B. *M. tuberculosis* bekanntlich DC-SIGN aktivieren und daher möglicherweise zur Anergie von T-Helfer-Zellen führen. Weitere Beispiele für die Aktivierung der tolerogenen DZ ist die Wirkung des Zytokins TGF- β und die der Retinsäure, unter deren Wirkung ebenfalls tolerogene DZ induziert werden (Abb. 2).

Abbildung 2. Tolerogene Dendritische Zellen (DZ) werden unter dem Einfluss von verschiedenen Substanzen gebildet



Es können z. B. Zytokine wie das Interleukin-10 oder aber auch der Transforming-growth factor (TGF- β), aber auch andere Moleküle wie die Retinsäure oder auch Liganden von Zuckerrezeptoren (z. B. DC-Sign) zur Bildung von tolerogenen DZ führen.

Abbildung 3. Anergie-Induktion in allergenspezifischen T-Helfer-Zellen durch tolerogene Dendritische Zellen (DZ)



Tolerogene DZ können aber auch regulatorische T-Zellen induzieren, die dann aktiv eine Immunantwort gegen das Allergen unterdrücken können.

Diese tolerogenen DZ können dann die induzierbaren T_{regs} (iT_{regs}) aktivieren oder auch eine Anergie der T-Zellen induzieren. Die Induktion von Anergie oder klonale Deletion spezifischer T-Zellen ist ein zweiter Mechanismus, durch den DZ periphere Toleranz herstellen können (Abb. 3) [9].

Umweltfaktoren und die Entstehung von Allergien

Häufige Infektionen und Stallstaub

In verschiedenen epidemiologischen Studien wurde eine stetige Zunahme der Prävalenz von allergischen Erkrankungen wie Rhinitis, Asthma und atopischer Dermatitis in den letzten Jahrzehnten beobachtet. Es wurden verschiedene Mechanismen diskutiert. Eine genetische Prädisposition ist zwar als Ursache für atopische Erkrankungen bekannt, kann sich aber innerhalb von ein bis zwei Generationen nicht grundlegend ändern. Daher werden zusätzlich veränderte Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung und die Veränderung des Lebensstils als Auslöser für die Zunahme von Asthma in Betracht gezogen. Im Jahr 1989 zeigte Strachan einen statistischen Zusammenhang zwischen einer Abnahme der Familiengröße und der Zunahme von Asthma bzw. Heuschnupfen. Er erklärte die Korrelation mit einer Abnahme der Infektionskrankheiten in der frühen Kindheit, die aus der geringeren Geschwisterzahl resultiert. Diese Hypothese wurde als sogenannte Hygiene-Hypothese bekannt [10].

Bei der Forschung nach den Ursachen für die Zunahme von allergischen Erkrankungen wurde insbesondere ein Augenmerk auf die frühe Kindheit und die Entwicklung des Immunsystems in dieser Lebensphase gerichtet. Zu der pränatalen und frühkindlichen Entwick-

lung des Immunsystems gehört auch ein Einstellen des Gleichgewichts zwischen Th1- und Th2-Zellpopulationen. Da die Schwangerschaft mit einer Verschiebung des Th1-/Th2-Gleichgewichts in Richtung Th2-Antwort einhergeht und daher Neugeborene eine Th2-Dominanz aufweisen, könnte eine „Fehlentwicklung“ des Immunsystems ein späteres Übergewicht der Th2-Antwort und damit Allergien erklären. Eine Ursache der Fehlentwicklung, die sich mit der Hygiene-Hypothese erklären ließe, wäre eine unzureichende Stimulation von Th1-Zellen aufgrund seltenerer Infektionen in der Kindheit.

Neben der Infektionshäufigkeit konnten auch weitere Umweltfaktoren identifiziert werden, die einen maßgeblichen Einfluss auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen haben können. So wurde in verschiedenen epidemiologischen Studien beobachtet, dass ein Aufwachsen auf Bauernhöfen mit einem erniedrigten Risiko für die Entwicklung von Allergien einhergeht. Beispielsweise zeigte die SCARPOL-Studie, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwuchsen, ein um 50% geringeres Risiko gegenüber Kontrollgruppen hatten, allergische Erkrankungen zu entwickeln. Die als ALEX-Studie bekannt gewordene Untersuchung bestätigte diese Beobachtung und baute sie weiter aus. Es wurde herausgefunden, dass infolge früher bzw. pränataler Exposition gegenüber der bäuerlichen Umwelt das Auftreten von Asthma und Allergien bei Kindern signifikant vermindert war. Kinder, die sich im ersten Lebensjahr regelmäßig in Ställen aufhielten, oder Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft der Stallumgebung exponiert waren, wiesen im Vergleich wesentlich seltener ein allergisches Asthma auf. Die Stärke des Schutzeffekts scheint mit der Konzentration von mikrobiellen Substanzen im

Staub der bäuerlichen Umgebung zu korrelieren [1].

Für Substanzen wie LPS (Lipopolysaccharid) und Muraminsäure wurde schon gezeigt, dass die Konzentration dieser Substanzen im Staub der bäuerlichen Umgebung mit dem Grad der Allergie-Protektion korreliert. Da diese Substanzklassen Marker für bakterielle Kontamination im Stallstaub sind, wurde angenommen, dass die beobachtete Allergie-Protektion durch eine erhöhte Konzentration von Bakterien im Stallstaub bedingt ist, die mit der Atemluft aufgenommen wird. Daher wurden in den folgenden Jahren viele bakterielle Substanzen in Mausmodellen für allergische Erkrankungen getestet, um zu untersuchen, ob sie eine vor Allergien schützende Wirkung besitzen. So konnte z.B. im Allergiemodell der Maus dokumentiert werden, dass LPS, wenn es während der Sensibilisierung gegeben wird, eine allergieprotektive Wirkung hat. Hierbei stellte sich in Untersuchungen von Eisenbarth et al. heraus, dass die Dosis an LPS, die Mäusen inhalativ appliziert wird, von entscheidender Bedeutung für die Auswirkung auf die Sensibilisierung ist [2]. Hohe Konzentrationen führten zu einer Th1-Immunantwort gegen das Allergen und schützten damit vor allergischer Sensibilisierung, geringe Dosen dagegen hatten eine Th2-Adjuvans ähnliche Wirkung und verstärkten die Sensibilisierung.

Viele weitere mikrobielle Substanzen oder auch ganze Bakterien zeigten ebenfalls eine Th1-induzierende Wirkung, wie sie schon für das LPS nachgewiesen worden war.

Allerdings passt die im Mausmodell beschriebene Wirkung der Substanzen nicht zu dem, was bei den Kindern gezeigt wurde, die in der vor Allergien schützenden Umgebung der Bauernhöfe

aufgewachsen sind. Hier konnte nämlich eine allgemein gedämpfte Immunantwort beobachtet werden und keine Polarisierung in Richtung Th1 [11].

Darüber hinaus können mikrobielle Substanzen, insbesondere LPS im bäuerlichen Umfeld nur in geringen Konzentrationen nachgewiesen werden und es ist fraglich, ob die inhalierten Konzentrationen ausreichen, um tatsächlich eine Modulation der Immunantwort in Richtung Th1 zu bedingen. Es ist daher wahrscheinlich, dass noch andere Substanzen nichtbakteriellen Ursprungs in Ställen vorhanden sind, die eine vor Allergien schützende Wirkung haben.

Immunmodulatorische Substanzen aus dem Stall

Die Sensibilisierung gegen Allergene beginnt in den ersten Lebensjahren und entwickelt sich bei Atemwegsallergenen oft zu allergischer Rhinitis oder sogar Asthma. Bisher gibt es keine zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten, um diesen „Etagenwechsel“ zu verhindern. Die einzige Behandlungsmöglichkeit, die einen gewissen Nutzen bei der Prävention von Asthma zeigt, ist die Allergen-Immuntherapie bei Kindern, die bereits eine allergische Rhinitis haben. So hat eine auf 10 Jahre angelegte klinische Studie gezeigt, dass eine subkutane Immuntherapie bei Kindern, die an einer durch Gräserpollen induzierten Rhinokonjunktivitis leiden, das Risiko reduziert, Asthmasymptome zu entwickeln. Es besteht jedoch nach wie vor ein dringender Bedarf an einer frühzeitigen prophylaktischen Strategie, um von vornherein die Entwicklung einer Sensibilisierung bei Kindern mit einem hohen erblichen Risiko für eine schwere allergische Erkrankung zu verhindern.

Wie schon weiter oben angeführt, zeigen epidemiologische Daten, dass Kinder, die in der ländlichen Umgebung eines traditi-

onellen Bauernhofs aufgewachsen sind, einen Schutz vor der Entwicklung atopischer Krankheiten wie dem allergischen Asthma. Es wird angenommen, dass der Allergieschutz teilweise durch das Einatmen von Staub in den Ställen der Bauernhöfe verursacht wird. Bei der Suche nach Schutzstoffen aus dem Stallumfeld konnten wir nachweisen, dass die Wirkung durch immunmodulierenden „Stallstaubextrakt (CDE)“ vermittelt werden kann. Dies wurde in Experimenten an einem Maus-Asthma-Modell gezeigt, in dem die Inhalation von CDE einen schützenden Effekt auf die Entwicklung von bronchialer Hyperreaktivität und Eosinophilie in den Atemwegen hat [8]. Wir konnten zeigen, dass dies durch die Induktion von tolerogenen DZ erfolgte [3].

Mit dem Ziel, die verantwortlichen immunmodulatorischen Moleküle im CDE zu identifizieren, war der nächste Schritt die Charakterisierung der chemischen Zusammensetzung des Extrakts. Arabinogalactan (AG) wurde als eine der aktiven Substanzen aus den Stäuben isoliert [7]. AG aus verschiedenen Quellen erwies sich in Maus-Modellen für Asthma als schützend. Interessanterweise zeigten weitere Experimente, dass AG auch zu einer Veränderung des Verhaltens menschlicher DZ führte. Wir konnten zeigen, dass AG an c-Typ-Lektinrezeptoren wie den zuvor beschriebenen DC-SIGN-Rezeptoren auf menschlichen DZ bindet und zu einer Herunterregulierung der zellulären Aktivierung durch extrazelluläre Stimuli, wie z. B. Lipopolysaccharide, führt.

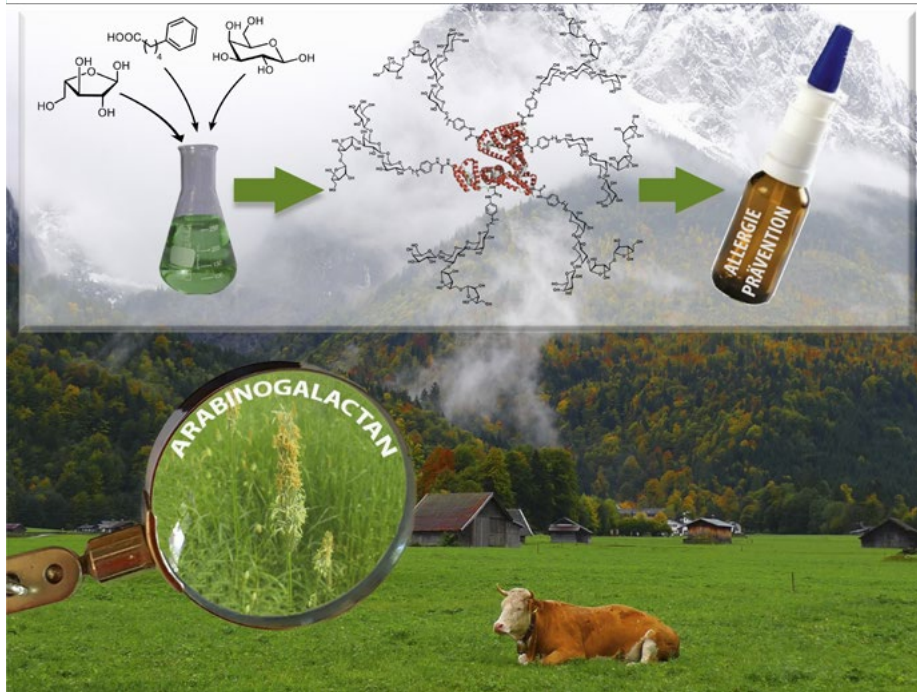
Das heißt: Durch den Kontakt mit AG kommt es zur Induktion von tolerogenen DZ, die in der Folge eine verminderte Fähigkeit haben, T-Lymphozyten zu stimulieren. Daher vermuten wir, dass die frühkindliche Inhalation von AG zu einer gedämpften Th2-Zell-Aktivierung in der

Lunge und damit zu einer verminderten allergischen Sensibilisierung über die Atemwege führen könnte [6].

Das AG-Molekül hat allerdings mit einer Molekularmasse von 127 kDa und seinen zahlreichen Verknüpfungen von verschiedenen Zuckern eine sehr komplexe Struktur und kann daher mittels chemischer Synthese nicht hergestellt werden. Experimente, in denen die Arabinose-Seitenketten des AG gespalten wurden, legten jedoch nahe, dass eben diese Reste kritisch an der immunmodulatorischen Aktivität des Moleküls beteiligt sind. Diese Experimente zeigten, dass ein signifikanter Teil der allergisch-protektiven Wirkung von AG durch den reduzierten Arabinosegehalt verloren geht. Aufgrund dieser Ergebnisse vermuteten wir, dass die Arabinose-Seitenketten am Schutz vor allergischen Erkrankungen beteiligt sind. Daher begannen wir mit der chemischen Synthese dieser Arabino-Oligosaccharid-Strukturen, die Galaktose und Arabinose enthalten, wobei wir berücksichtigten, dass Arabinogalactan ein Makromolekül ist, das wahrscheinlich mehrere dieser Seitenketten enthält. Deshalb haben wir mehrere dieser Partialstrukturen an ein Trägerprotein gekoppelt. Die Behandlung mit dem Neoglykoprotein schützt vor allergischer Sensibilisierung und Atemwegsentzündungen in einem Mausmodell für Asthma (Abb. 4) [4].

Interessanterweise war die Kopplung der Oligosaccharide an das Trägerprotein wesentlich für die Wirksamkeit der Behandlung, da wahrscheinlich eine gleichzeitige Bindung von mehreren Rezeptoren auf der Oberfläche der Immunzellen stattfinden muss, um eine immunologische Toleranz gegen die Allergene zu induzieren. Eine naheliegende pharmazeutische Anwendung dieser Substanz wäre die Verwendung für die prophylaktische Behandlung der allergischen Sensibili-

Abbildung 4. Die Bedeutung von Arabinogalactan



Das Aufwachsen in einer ländlichen Umgebung mit regelmäßigem Kontakt zu den Tierställen schützt vor allergischen Erkrankungen. Arabinogalactan aus dieser Umgebung ist eine der schützenden Verbindungen. Wir konnten kürzlich zeigen, dass eine Totalsynthese von arabinose- und galaktosehaltigen Teilstrukturen aus Arabinogalactan möglich ist. Die resultierenden Pentasaccharide wurden an ein Trägerprotein gekoppelt, um die polymere Struktur des Arabinogalactans nachzuahmen. Die intranasale Behandlung mit der Substanz in einem Mausmodell des allergischen Asthmas schützte die Mäuse vor der Entstehung der Erkrankung.

sierung durch inhalative Behandlung im frühen Kindesalter. Denkbar wären aber auch andere Anwendungsmöglichkeiten, wie z. B. die Verhinderung der Entwicklung anderer Überempfindlichkeitsreaktionen oder sogar einer Autoimmunerkrankung – Anwendungsfelder, die wir in zukünftigen Studien überprüfen werden.

PD Dr. med. Marcus Peters

AG Immunologie der Lunge | Institut für Molekulare Immunologie
Ruhr-Universität Bochum | 44780 Bochum
marcus.peters@rub.de

Interessenkonflikt: Marcus Peters ist Erfinder eines Patents, das in direktem Zusammenhang mit den dargestellten Ergebnissen zu Arabinogalactan steht (WO2017093276A1).

Literatur

- Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U et al.; Allergy and Endotoxin Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347(12): 869–77
- Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002; 196(12): 1645–51
- Gorelik L, Kauth M, Gehlhar K et al. Modulation of dendritic cell function by cowshed dust extract. *Innate Immun* 2008; 14: 345–55
- Krumb M, Jäger M, Voss A et al. Total Synthesis of a Partial Structure from Arabinogalactan and its Application for Allergy-Prevention. *Chem Eur J* 2020 [accepted manuscript]
- Lambrecht BN, Hammad H. Taking our breath away: dendritic cells in the pathogenesis of asthma. *Nat. Rev. Immunol* 2003; 3: 994–1003.
- Peters M, Guidato PM, Peters K et al. Allergy-protective arabinogalactan modulates human dendritic cells via c-type-lectins and inhibition of NFκB. *J Immunol* 2016; 196(4): 1626–35
- Peters M, Kauth M, Scherner O et al. Arabinogalactan isolated from cowshed dust extract protects mice from allergic airway inflammation and sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3): 648–56.e1-4.
- Peters M, Kauth M, Schwarze J et al. Inhalation of stable dust extract prevents allergen induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Thorax* 2006; 61(2): 134–9
- Peters M, Peters K, Bufe A. Regulation of lung immunity by dendritic cells: Implications for asthma, chronic obstructive pulmonary disease and infectious disease. *Innate Immun* 2019; 25(6): 326–36
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax* 2000; 55: S2–S10
- von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(12): 861–8

TOPIC

Die Immunologie der Allergen-Immuntherapie (AIT)

Albrecht Bufe, Bochum

Allergien werden von Hyperreaktivitäten des Immunsystems verursacht. Bei den in der Pädiatrie zumeist auftretenden Erkrankungen wie Neurodermitis, Urtikaria, Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale stehen die IgE-vermittelte Typ-I- und die T-Zell-vermittelte Typ-IV-Hyperreaktivität (nach Coombs und Gell) im Vordergrund. Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist eine Behandlung der Typ-I-Allergien, bei der die Betroffenen bereits gegen Allergene sensibilisiert sind und nach einer entsprechenden Exposition mit den Allergenen in der Haut oder den Schleimhäuten entzündlich reagieren. Durch subkutane oder sublinguale Gabe der Allergene, gegen welche die Patientinnen und Patienten sensibilisiert sind, wird versucht, das Immunsystem so zu modellieren, dass es nicht mehr überreagiert. Damit soll sich eine reduzierte oder keine Entzündung mehr einstellen. In diesem Artikel werden die bisher bekannten Mechanismen dieser Modulation durch die AIT bei der Typ-I-Allergie zusammengefasst.

Grundprinzipien der AIT

Die AIT wurde erstmals von Noon und Cantab im Lancet vor über 100 Jahren beschrieben und wird bis heute nach dem damals vorgeschlagenen Grundprinzip durchgeführt [8]. Die Autoren verwendeten ein wässriges Graspollenextrakt, welches sie Toxin nannten und nach einem damals bekannten Verfahren hergestellt und nach relativen Einheiten

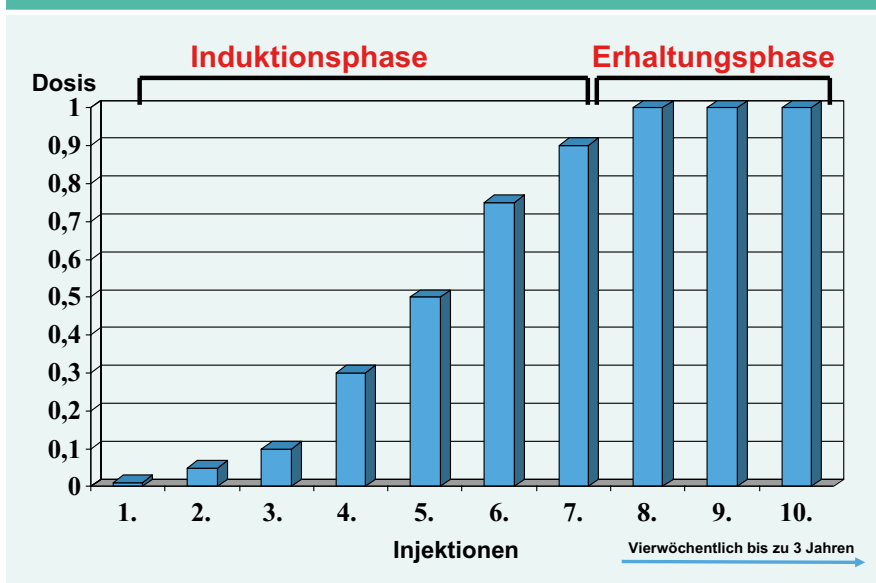
entsprechend verdünnt hatten. Bei den Patientinnen und Patienten mit Rhinokonjunktivitis wurde zunächst eine konjunktivale Provokation mit dem Extrakt (Toxin) durchgeführt, um deren allergische Ausgangsempfindlichkeit festzustellen. Sodann erhielten sie das Extrakt subkutan in zunächst sehr niedriger und dann ansteigender Dosierung über mehrere Wochen außerhalb der Pollensaison. Während und nach der Behandlung wur-

den erneut konjunktivale Provokationen durchgeführt. Nach der Behandlung reagierten die Patientinnen und Patienten im Schnitt erst bei dem 10-Fachen an Extrakt-Dosis konjunktival allergisch.

Abbildung 1 zeigt, dass das Grundprinzip der AIT, auch unter dem Namen Hyposensibilisierung oder Spezifische Immuntherapie (SIT) bekannt, bis heute angewandt wird. Über die Jahre wurde das Verfahren von den Allergologinnen und Allergologen präzisiert und weiterentwickelt.

Man beginnt mit einer sehr niedrigen Dosis des jeweiligen Allergenextrakts und steigert die Dosis über wöchentliche, teilweise auch stündliche (Rush-Therapie) oder tägliche Abstände bis zu einer Erhaltungsdosis, bei der das individuelle und aus der Erfahrung bekannte akzeptable lokale Nebenwirkungsspektrum erreicht ist. Dann setzt man die Therapie in üblicherweise in 4-wöchigen Abständen über maximal 3 Jahre fort. Auf die Unterschiede in den Therapieschemata bei den einzelnen Erkrankungen, z. B. einer Insektengiftallergie, oder für die unterschiedlichen Extrakte unterschiedlichen Firmen

Abbildung 1. Prinzipielles Behandlungsschema der AIT



soll hier nicht im Detail eingegangen werden (siehe hierzu bitte die aktuelle Leitlinie zur SIT [10]). Die seit 15 Jahren etablierte sublinguale AIT mit Allergentropfen oder Allergentabletten wird in der Regel direkt mit der hohen Dosis begonnen und zumeist täglich oder in Abständen von 2–3 Tagen ebenfalls über eine lange Periode bis zu 3 Jahren verabreicht.

Die meisten mechanistischen Untersuchungen die Immunmodulation betreffend stammen von Studien mit der subkutanen AIT, wenige von Daten mit der sublingualen Therapieform [5, 10]. Seit neuestem existieren zunehmend Untersuchungen zur spezifischen oralen Toleranzinduktion bei Nahrungsmittelallergien, bei denen die Allergenextrakte oder reinen Allerge-

ne oral appliziert werden. Hierzu gibt es nur wenige Ergebnisse zu den immunologischen Mechanismen [3]. Im Folgenden möchte ich mich auf die Untersuchungsergebnisse aus Studien zur subkutanen oder sublingualen AIT beschränken.

Zustand bei Beginn der Therapie

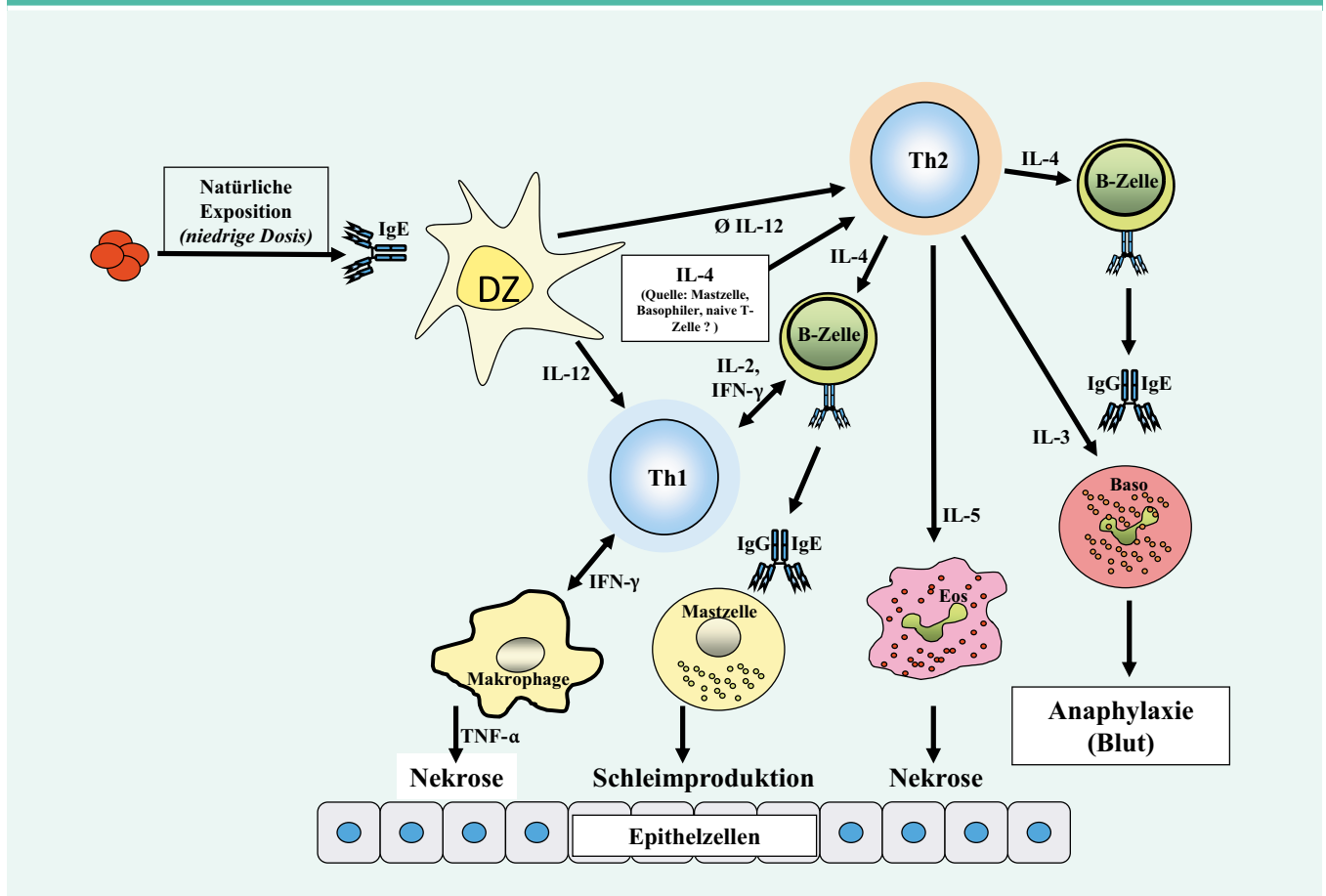
Sensibilisierung und allergische Reaktion

Die Sensibilisierung gegen Allergene ist Folge einer klassischen Immunisierung, die am Ende zu einer vermehrten Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern führt. Die Immunisierung beginnt mit der Exposition der Häute oder Schleimhäute mit den Allergenen, die dann in einem

komplexen Prozess über Dendritische Zellen (DZ) und deren Interaktion mit naiven T-Zellen zu einer adaptiven Immunantwort im Sinne der Antikörperproduktion durch B-Zellen mündet. Das Besondere an der Sensibilisierung gegenüber Allergenen ist die deutliche Verschiebung der Balance von T-Helfer-Zellen, die bei dieser Immunantwort besonders stark als T-Helfer-2-Zellen (Th2-Zellen) auftreten. Die Ursache dafür ist letztendlich noch nicht endgültig verstanden. Es scheinen mehrere Faktoren zusammenkommen zu müssen, um die Th2-Antwort zu verstärken. Dazu gehören

- genetische Faktoren,
- spezielle Infektionen insbesondere durch Viren, z. B. das Respiratorische Syncytial-Virus (RSV),

Abbildung 2. Zelluläre Prozesse der verschiedenen Zelltypen bei der Sensibilisierung auf Allergene. (DZ: Dendritische Zelle)



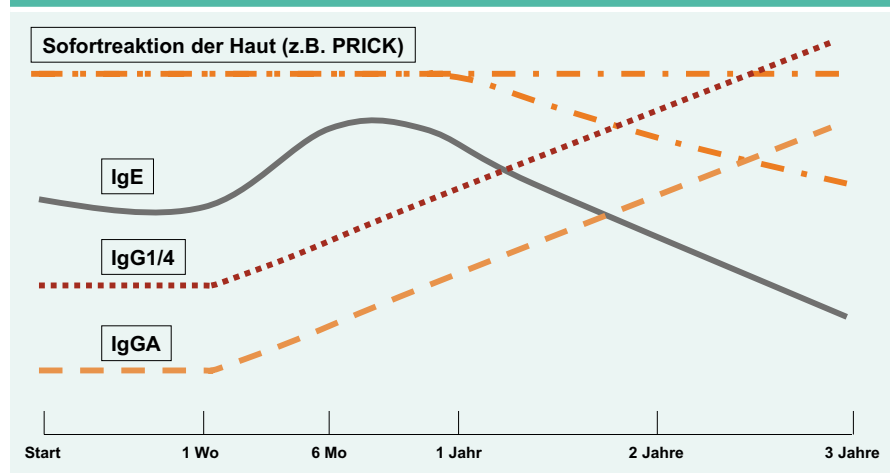
- wiederholte Exposition gegenüber den Allergenen, die eigene Adjuvanzfaktoren für eine Th2-Antwort mitbringen und
- besondere, bisher nicht vollständig verstandene Immuntoleranzfaktoren, die während der Zeit der Sensibilisierung offensichtlich überwunden werden.

Folge der Sensibilisierung kann im Verlauf dann eine komplexe Entzündungsreaktion sein, bei der IgE-Antikörper die Mastzellen und basophilen Zellen sensibilisieren und dann Effektorzellen wie die eosinophilen Zellen durch Zytokine der Th2-Antwort (IL-5) in den Geweben angelockt und aktiviert werden. Folge ist außerdem eine Sofortreaktion durch Freisetzung von Histaminen und Leukotrienen aus Mastzellen mit Ödembildung und Schleimproduktion (Abb. 2). Im Weiteren kommt es langfristig zu einer Spätreaktion durch Anlocken von neutrophilen Zellen, Th1- und Th17-Zellen. Dabei gehen die Schleimhäute oder die Haut in speziellen Regionen in eine chronische Entzündung über, die insbesondere bei der Neurodermitis sowie beim Asthma bronchiale mit Zeichen des Remodeling, also der partiellen Narbenbildung einhergehen.

Anergie der Mastzellen und Antikörperverläufe

Im Gegensatz zur Sensibilisierung, die schon bei geringen Konzentrationen der Allergene zustande kommen kann, werden bei der AIT in der Erhaltungsphase weit höhere Dosen der Allergenextrakte (bis zu dem 100-Fachen) eingesetzt. Die wiederholte und hohe Exposition des bereits sensibilisierten Immunsystems führt dann zunächst zu einer Tachyphylaxie, also einer Anergie der Mastzellen und basophilen Zellen in der frühen Phase der AIT [7, 9], die über den

Abbildung 3. Veränderungen der PRICK-Test-Reaktion und der Antikörper-Titer im Verlauf der AIT



Histaminrezeptor 2 vermittelt wird. Diese Anergie kann allerdings nur selten an der Reaktivität der Mastzellen in der Haut, wie z.B. im PRICK-Test erkannt werden, sondern äußert sich eher in der klinischen Reaktion durch gering ausgeprägte Symptome.

Zusätzlich können die IgE-Antikörper zunächst ansteigen, um dann langfristig abzufallen. Der Mechanismus, der sich dahinter verbirgt, konnte erst jüngst besser verstanden werden [6] (siehe dazu den Journal-Club in diesem Heft). Offensichtlich werden durch die Therapieallergene vorhandene B-Gedächtniszellen, die IgG an der Oberfläche tragen, sehr schnell zu IgE-produzierenden Plasmazellen konvertiert (Memory B-IgG_E).

Relativ schnell nach Beginn der AIT steigen die spezifischen IgG1/4- und die IgA-Antikörper an (Abb. 3). Diese Antikörperreaktion wird in klinischen Studien mit Allergenextrakten stets als Aktivitätsmarker für die Extrakte gefordert, ist aber kein unbedingtes Zeichen für eine erfolgreiche Therapie. Zu der Rolle der blockierenden IgE-Antikörper siehe unten.

Zelluläre Reaktionen

Die Aktivität der Mastzellen und basophilen Zellen fällt bereits sehr früh bei einer erfolgreichen Immuntherapie ab (Abb. 4). Die Anzahl der Effektorzellen wie Mastzellen und eosinophilen Zellen in den Geweben reduziert sich allerdings erst nach längerer Therapiezeit, wenn überhaupt. Diese Effekte sind ebenfalls Folge der oben beschriebenen Anergie. Man muss dazu sagen, dass insbesondere die Mastzellen nicht nur im Zusammenhang mit Allergien von Bedeutung, sondern auch und vor allem bei der frühen angeborenen Abwehr von Infektionen beteiligt sind. Damit ist eine Reduktion dieser Zellen in den Geweben eher weniger zu erwarten, geschweige denn wünschenswert [13].

Aktivierung blockierender Antikörper unter AIT

Die IgG-Antikörper, die während der AIT in ansteigender Konzentration produziert werden, bilden sich vor allem, weil die hohe Dosis der injizierten Allergene die Dendritischen Zellen zur Produktion von IL-12 aktiviert. Dies geht in Fol-

T-Zell-Epitope der Allergene richten [1]. Die spezifischen T_{regs} werden von den dendritischen Zellen programmiert, die vorher ihrerseits von hohen und wiederholten Dosen der Allergene zur IL-10-Produktion gebracht wurden (Abb. 6). Das IL-10 ist einerseits ein Wachstumsfaktor für T_{regs}, andererseits ein Inhibitor für T-Helfer-Zellen. Die T_{regs} setzen zur Inhibition IL-10 und TGF- β (Tumor growth factor) frei. Beide Zytokine supprimieren das Wachstum der Th1- und Th2-Zellen, und reduzieren damit deren Reaktivität. Dieser Effekt tritt erst längerfristig nach Beginn einer AIT auf und erklärt, warum die Effektorzellen, vor allem die Eosinophilen, und schließlich die T-Zellen ihre Aktivität heruntersetzen. Das Auftreten der T_{regs} wurde

mehrfach in Studien nachgewiesen. Auch ihr tolerogener Effekt ist unstrittig [2]. Nicht sicher verstanden ist allerdings, warum in manchen Fällen die T_{regs} während einer AIT nicht gebildet werden und inwieweit das möglicherweise mit den entsprechenden Allergenextrakten zusammenhängt, die jeweils verwandt werden.

AIT: Immunmodulation oder Impfung?

Die spannende Frage ist schließlich: Wird durch die AIT allein eine Modulation der allergischen Immunantwort hin zur Toleranz gegenüber erneuter Exposition der Allergene bewirkt oder handelt es sich im klassischen Sinne bei

der AIT doch um eine Vakzination? Dass während der AIT eine Immunmodulation stattfindet, ist sicher unbestritten, wie oben gezeigt werden konnte. Es wurde allerdings argumentiert, dass die durch die AIT entstandenen IgG-Antikörper andere Epitope der Allergene erkennen als die bisher produzierten Antikörper, und somit neue und andere Antikörper darstellen [12]. Das Erscheinen dieser neuen, vermeintlich blockierenden Antikörper stellt dann entsprechend einen Vakzinationseffekt dar, wie er bei den klassischen Impfungen gegen Infektionserreger beobachtet wird. Der blockierende Faktor ähnelt dann dem neu induzierten Neutralisationseffekt der Antikörper bei den klassischen Impfungen.

Abbildung 6. Modulatorische Effekte der AIT (hohe Dosis Allergen) bei der Induktion von T-regulatorischen Zellen (Tregs) (vgl. Abb. 2 & 5). (DZ: Dendritische Zelle)

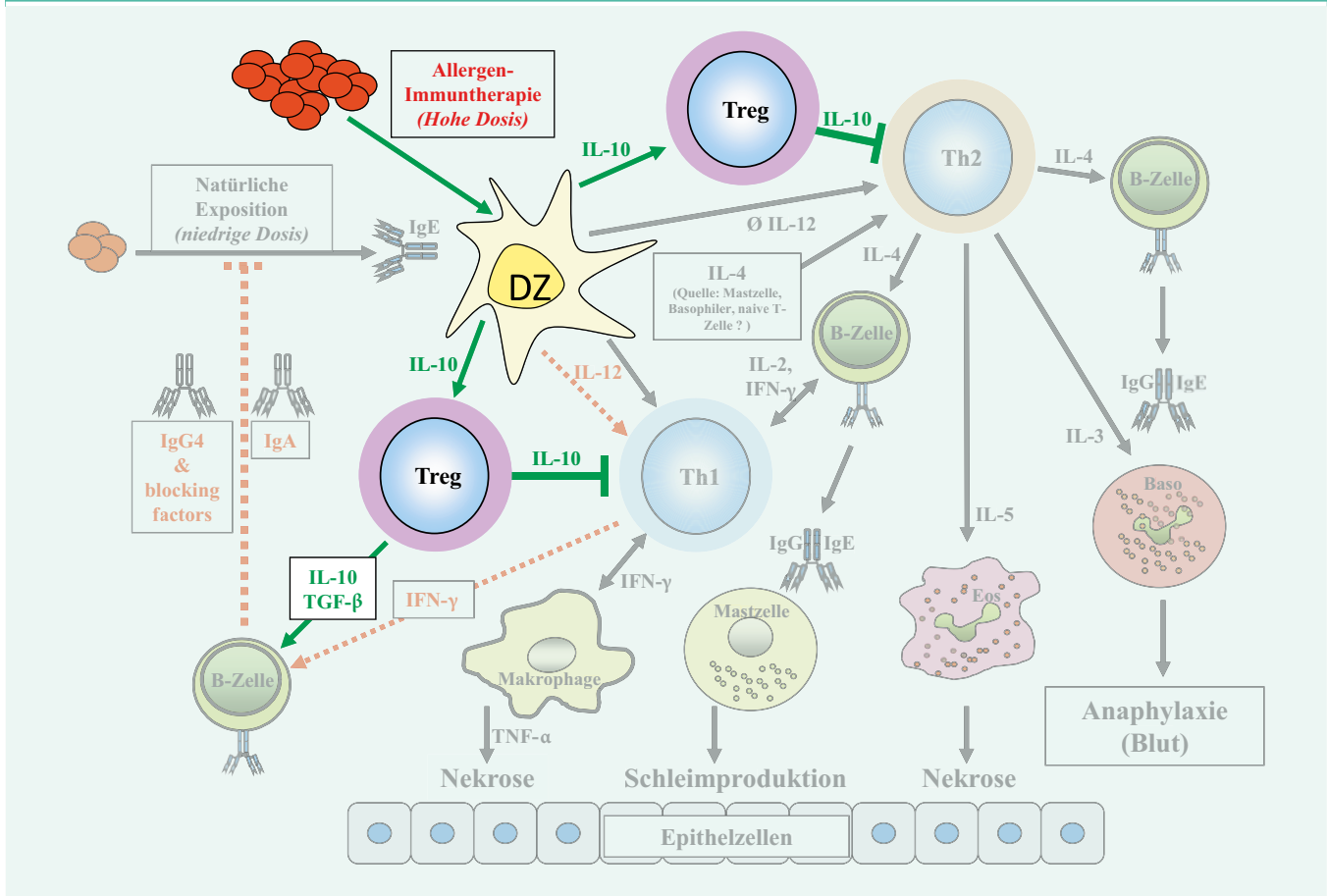
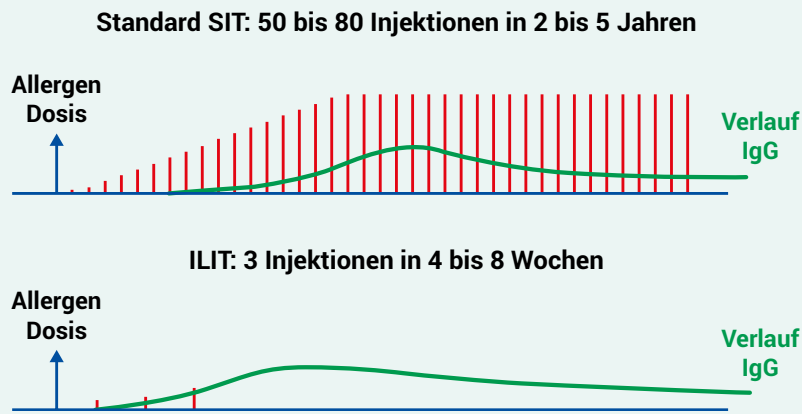


Abbildung 7: AIT versus ILIT



Vergleich von SIT (Spezifischer Immuntherapie / AIT) und intralymphatischer Applikation (ILIT) von Allergenen: Bei der ILIT führen deutlich weniger Injektionen zu einer IgG-Antwort in etwa gleicher Ausprägung wie bei der SIT [11].

Ein weiteres Argument für den Vakzinationseffekt kommt von Untersuchungen mit einer intralymphatischen Applikation (ILIT) von Allergenen (Abb. 7). Es reichen dabei nicht nur wesentlich geringere Dosen an Allergenen aus, um den klinischen Effekt zu erzeugen, sondern gleichzeitig braucht das Allergen wie bei einer Vakzination lediglich 3-mal angewandt zu werden, wenn man eine Wirkung nachweisen möchte [11].

Zusammenfassung

Durch die Gabe von hohen Dosen eines Allergenextrakts kann bei einem/r sensibilisierten Patient/in mit einer Allergie eine Modulation des hyperreaktiven Immunsystems erreicht werden. Bei der AIT kann es deshalb zu folgenden Effekten kommen:

- 1 Entstehung einer Anergie der Mastzellen und basophilen Zellen,

- 2 Produktion von IgG-Antikörpern, die möglicherweise neue Epitope auf den Allergenen erkennen und deshalb die Wirkung der IgE-Antikörper blockieren (Stichwort Vakzination),
- 3 Auftreten von T-regulatorischen Zellen (T_{reg}), die zu einer Toleranz des Immunsystems gegenüber den bisher reaktiven Allergenen führt.

Inwieweit für die AIT die reinen Allergene z. B. als rekombinante Mischungen ausreichen würden oder die Extrakte deshalb wirksamer sind, weil sie zusätzlich noch adjuvante Faktoren enthalten, die die Immunmodulation effektiv verstärken, bleibt bisher offen und muss in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden.

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Henkenbergstraße 24 | 44797 Bochum
bufealb@gmail.com

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Akdis CA, Akdis M, Blesken T et al. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. *J Clin Invest* 1996 98: 1676–1683
- 2 Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 119 (4): 780–789.
- 3 Blümchen K, Ulbricht H, Staden U et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126 (1): 83–91
- 4 Bufe A, Henmar H, Gronager P, Durham S. Grass allergen tablet immunotherapy in children induces IgG(4) antibody and IgE-blocking responses similar to those seen in adults. *Allergy* 2009; 64: 358.
- 5 Bufe A, Roberts G. Specific immunotherapy in children. *Clinical and Experimental Allergy* 2011; 41 (9): 1256–1262
- 6 Hoof I, Schulten V, Layhadi JA et al. Allergen-specific IgG(+) memory B cells are temporally linked to IgE memory responses. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 180–191
- 7 Maintz L, Bussmann C, Bieber T, Novak N. Contribution of histamine metabolism to tachyphylaxis during the buildup phase of rush immunotherapy. *In: J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (3): 701–703
- 8 Noon L, Cantar BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572
- 9 Novak N, Mete N, Bussmann C et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *In: J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (5): 1153–1158
- 10 Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al. Die (allergen-) spezifische Immuntherapie 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). *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319
- 11 Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2008; 105 (46): 17908–17912
- 12 Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M et al. From Allergen Genes to Allergy Vaccines. *In: Annual Review of Immunology* 2010; 28(28): 211–241
- 13 Zimmermann C, Troeltsch D, Giménez-Rivera VA et al. Mast cells are critical for controlling the bacterial burden and the healing of infected wounds. *In: Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116 (41): 20500–20504

TOPIC

COVID-19: Wie reagiert unser Immunsystem auf SARS-CoV-2?

Volker Wahn, Berlin

Über kaum eine Erkrankung wurde in diesem Jahr so viel berichtet wie über COVID-19. Epidemiologie und Klinik sollen hier nicht das Thema sein und werden nur am Rande diskutiert. Zudem sind Informationen dazu etwa bei [Wikipedia](#) leicht für jeden verfügbar. Diese Übersicht konzentriert sich auf folgende Fragen: Wie reagiert unser Immunsystem auf die Infektion mit SARS-CoV-2? Welche Ansätze einer immunologisch basierten Therapie gibt es?

Viele offene Fragen

Bei der Beantwortung der oben genannten Fragen muss immer bedacht werden, dass viele Aspekte gerade hinsichtlich der Therapie noch nicht abschließend beurteilt werden können, da entsprechende klinische Daten fehlen. Dennoch erscheint es sinnvoll, Hypothesen zu generieren, die in Zukunft bei er-

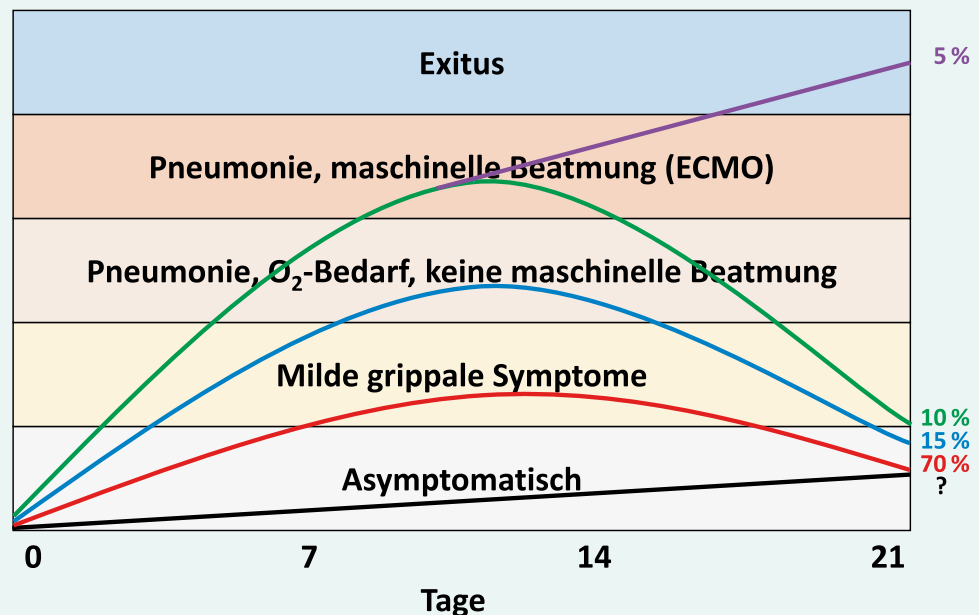
weiterem Wissensstand bestätigt oder verworfen werden können. Wesentliche Aspekte sind in einem [Video](#) zusammengefasst. Es wird in den nächsten Monaten regelmäßig aktualisiert. Zur Ontogenese unseres Immunsystems sei auf diese Videos ([1](#) und [2](#)) verwiesen. Wer an bestimmten Zytokinen, wie z. B. Interleukin-6 interessiert ist, findet ein [Video](#) hier.

COVID-19: Vorwiegend eine Lungenerkrankung

Der klinische Verlauf der Lungenerkrankung wird in Abbildung 1 zur groben Orientierung schematisch dargestellt. Natürlich können auch andere Organe durch SARS-CoV-2 betroffen sein. Darauf wird hier aber nicht eingegangen.

Abbildung 1. Mögliche Verläufe bei COVID-19

Die Anzahl asymptomatischer Verläufe, die zu einer Immunität beitragen, ist nicht bekannt. Dazu müssten die Teststrategien verändert werden. Nur bei Patienten mit nachgewiesener Infektion lassen sich Verläufe beurteilen (Schätzwerte). Dabei haben ca. 70% (rot) leichte Symptome, ca. 15% (blau) entwickeln eine Pneumonie und sind schwer krank, kommen aber mit O₂-Gaben zurecht und bedürfen keiner Beatmung. Etwa 10% (grün) sind so schwer erkrankt, dass sie maschinell beatmet werden müssen oder eine ECMO brauchen. In allen Stadien sind Besserungen möglich, derzeit muss aber in Deutschland trotzdem von einer Letalität von 5% (violett) ausgegangen werden, wobei Schweregrad der Erkrankung und Letalität stark altersabhängig sind.



Warum sind Patienten >65 Jahre besonders betroffen?

Menschen in einem Alter von >65 Jahren haben nach allen bisherigen epidemiologischen Daten ein erhöhtes Risiko für einen schweren und zum Teil fatalen Verlauf. Dafür könnten u. a. immunologische Veränderungen verantwortlich sein, die altersbedingt auftreten, wie in Abbildung 2 dargestellt ist.

Daneben gibt es eine Reihe von immunologischen Veränderungen, die das Immunsystem der Senioren auch ohne COVID-19 kennzeichnen. Insgesamt nimmt die protektive Funktion des Immunsystems ab, während die Neigung zu Hyperinflammation (s. unten) zunimmt. Die Unterschiede des Immunsystems von Senioren im Vergleich zu Kindern lassen sich nach Saghazadeh und Rezaei wie folgt zusammenfassen [25].

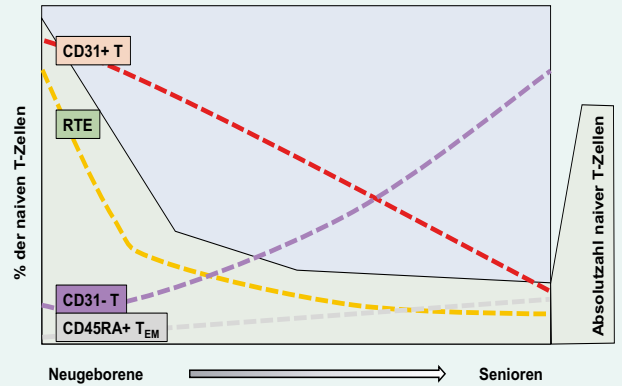
- ▮ Lymphopoese ↓
Thymusinvolution
- ▮ Immunoseneszenz ↑
(CD4+CD28⁻, CD8+CD28⁻)
- ▮ TZR-Repertoire ↓
- ▮ Memory- und T_{FH}-Zellen ↓
- ▮ Schutzfunktion von Impfantikörpern ↓
- ▮ NK-Zellen, Monozyten und CTL ↑
- ▮ IL-10-Synthese ↓
- ▮ IFN-I- und -II-Synthese ↑
- ▮ IL-12-Synthese ↑
(Inflammaging: „Entzündungsaltern“, vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine)
- ▮ Telomerlängen ↓

Warum sind Kinder weniger von COVID-19 betroffen?

Diese Frage ist von Fischer, einem der weltweit führenden Kinderimmunologen, vor Kurzem diskutiert worden [8].

Abbildung 2. Naive T-Zellen und Alter

CD31-positive naive T-Zellen und RTE (recent thymic emigrants) sind bei Neugeborenen, deren Immunsystem ja „lernen“ muss, stark vertreten, während Effektor-/Memory-T-Zellen (TEM) kaum nachweisbar sind. Bei Senioren ist es, parallel zur abnehmenden Thymopoese, genau umgekehrt: Es gibt kaum noch lernfähige naive T-Helfer-Zellen, dafür aber umso mehr TEM-Zellen.



modifiziert nach [30]

Er brachte dabei folgende Überlegungen ins Spiel, die bisher hypothetisch sind:

- ▮ Möglicherweise eine natürliche Resistenz?
- ▮ Geringere Komorbidität?
- ▮ Relativ gesehen stärkere Produktion von Typ-I- und -III-Interferonen?
- ▮ Kein Inflammaging?
- ▮ Bessere Gewebsreparatur?

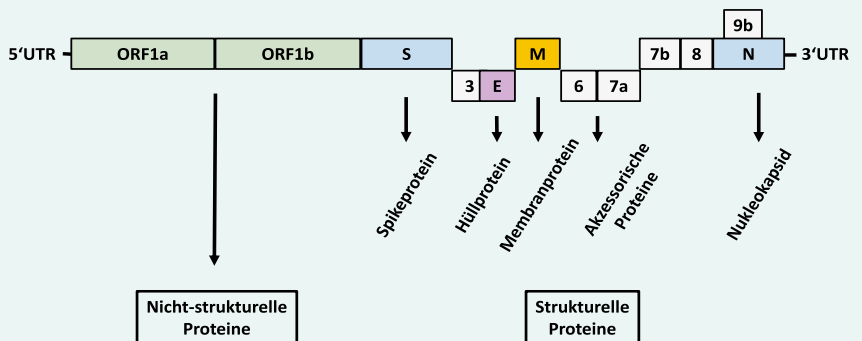
▮ Wenn schwer erkrankt, dann:

- ▮ Nur bei Alter <1 Jahr;
- ▮ Bei monogenen Immundefekten oder Interferonopathien?

Das Virus

Die Struktur von SARS-CoV-2, das innerhalb der Coronaviren zu den Beta-

Abbildung 3. SARS-CoV-2: Genomische Organisation



Am 5'-Ende der genomischen RNA steht eine UTR (untranslated region), gefolgt von ORF1a und 1b (open reading frame), welche **nicht-strukturelle** Proteine wie Enzyme kodieren. Andere Regionen kodieren strukturelle Proteine wie S (Spikerprotein), E (Hüllprotein), M (Membranprotein), N (Nukleokapsid) und eine Reihe von akzessorischen Proteinen (mit Zahlen benannt).

modifiziert nach [27]

Coronaviren zählt, ist aufgeklärt. Genomisch findet sich die in Abbildung 3 gezeigte Organisation.

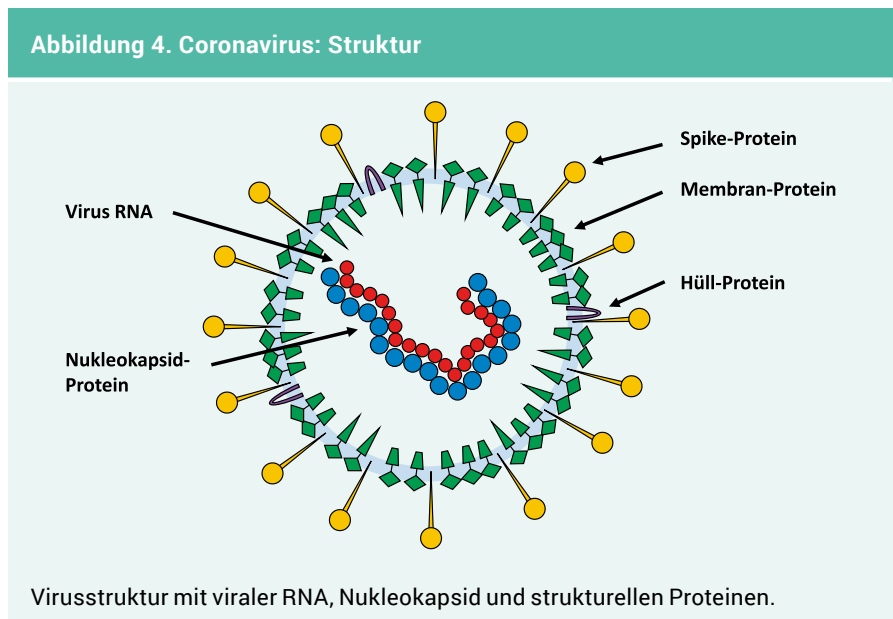
Die Anordnung der Genprodukte im Virus ist in Abbildung 4 dargestellt.

Virusinfektion und -replikation

Abbildung 5 verdeutlicht die Virusreplikation, die in allen Zellen mit exprimierten ACE2-Rezeptoren möglich ist (vgl. auch Abb. 14).

Das Immunsystem bei SARS-CoV-2-Infektion (COVID-19)

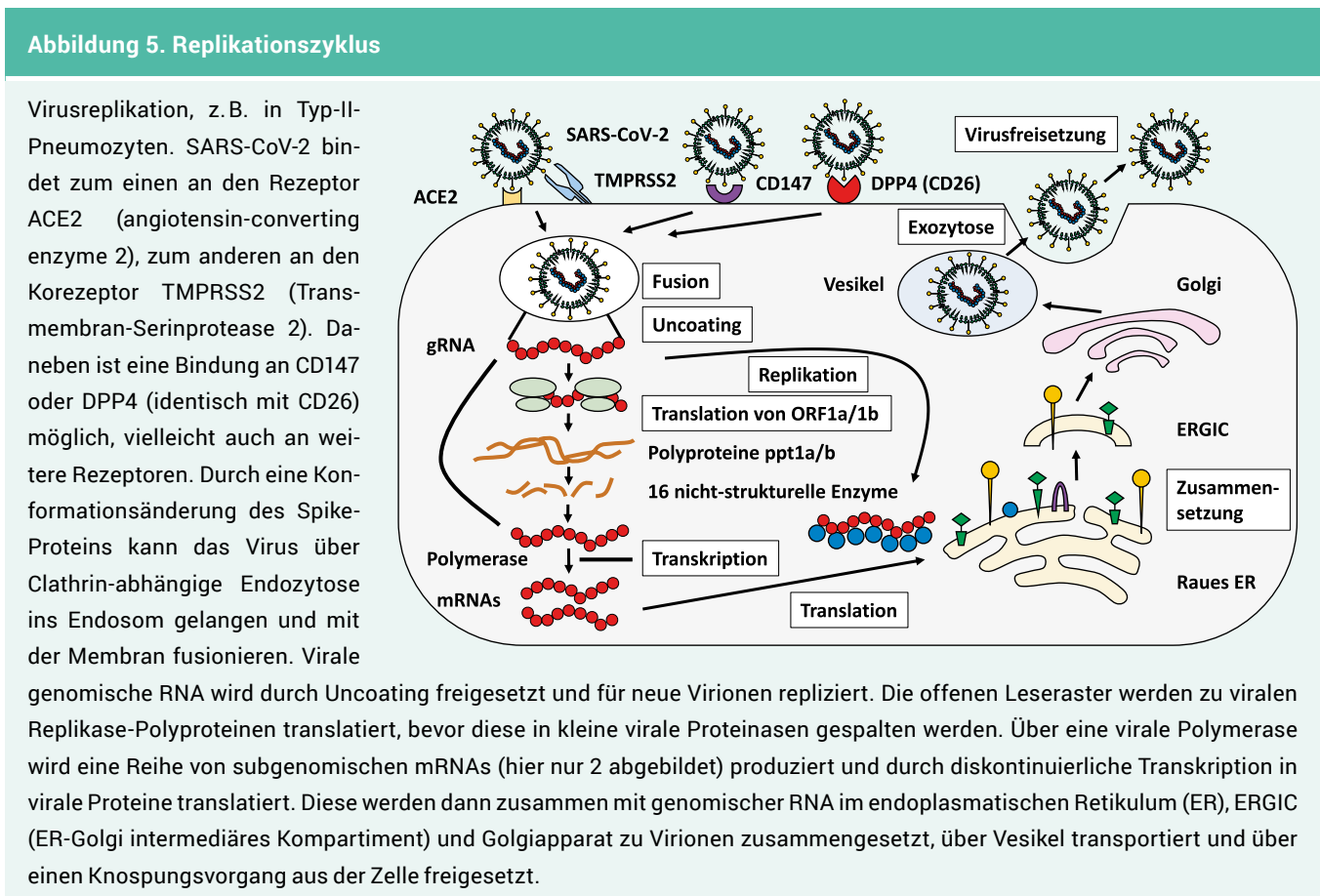
Über eine Reihe von immunologischen Veränderungen bei COVID-19 wurde be-



modifiziert nach [14]

reits berichtet [4, 7, 14, 15, 25, 31]. Die meisten Veränderungen sind entspre-

chend einer Metaanalyse konsistent nachweisbar [12]. Wir werden zunächst



modifiziert nach [22, 27]

Tabelle 1. Klinisch-chemische Befunde, die bei Patienten mit schweren oder fatalen Verläufen von COVID-19 im Vergleich zu solchen mit milden Verläufen stärker ausgeprägt sind

| Parameter | Auffälligkeiten |
|-----------------------|---|
| Hämatologie | Leukozyten und Neutrophile ↑ Lymphozyten, Thrombozyten, Eosinophile und Hb ↓ |
| Klinische Chemie | Albumin ↓ LDH, GOT, GPT, Bilirubin, CK, CK-MB, Myoglobin, kardiales Troponin I, Harnstoff, Kreatinin ↑ |
| Gerinnung | Prothrombinzeit und D-Dimere ↑ Teilweise Lupus-Antikoagulans / Phospholipidantikörper |
| Entzündungs-Biomarker | BSG, CRP, Ferritin, Procalcitonin, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α ↑ |

auf nichtimmunologische und immunologische Parameter gemeinsam eingehen (s. dazu auch [1, 11]), da diese sich aus klinischer Perspektive kaum trennen lassen. Nach Untersuchungen aus China können diese Befunde auf größere Kinder übertragen werden [34] (Tab. 1).

Diesen klinisch-chemischen Befunden sind zwei wichtige immunologische Kennzeichen von COVID-19 zu entnehmen, die mit dem Schweregrad der Erkrankung zunehmen:

- Lymphopenie
- Hyperinflammation

Sie werden im Folgenden detaillierter besprochen. Daneben gibt es weitere, ziemlich konsistent berichtete immunologische Befunde (Übersicht 1).

Natürlich kommt es zu einer spezifischen antiviralen Immunantwort mit Bildung von IgM nach 3–6 Tagen und IgG nach ca. 8 Tagen [4]. Long et al. [16] fanden bei insgesamt 285 Patientinnen und Patienten, dass 100% von ihnen bis zum Tag 19 serokonvertierten, wobei oft parallel IgG- und IgM-Antworten gemessen wurden. IgM-Antikörper sind nach 12 Wochen wieder verschwunden. Antikörper gegen SARS-CoV-2 zeigen zwar Kreuzreaktio-

nen gegenüber SARS-CoV, allerdings so gut wie keine Kreuzneutralisation [19].

Neben der Antikörperbildung werden wie bei anderen Virusinfektionen virusspezifische CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen gebildet. Die Kinetik dieser Immunreaktionen ist aber noch unzureichend untersucht.

Lymphopenie, verminderte Lymphozytenfunktion

Wang et al. [33] analysierten insgesamt 65 Erkrankte mit COVID-19. Dabei nahm die Anzahl der CD4⁺-, CD8⁺- und natürlichen regulatorischen T-Zellen (nT_{reg}) mit zunehmendem Stadium der Erkrankung ab, begleitet von einer Atrophie der lymphoiden Organe wie Milz und Lymphknoten [38]. Eine B- und NK-Lymphopenie wurde ebenfalls in einigen Studien beschrieben (z. B. [28]), die T-Lymphopenie ist konsistent nachgewiesen worden. Bei Säuglingen kann die Lymphopenie allerdings fehlen.

Für die Lymphopenie könnten 4 Mechanismen verantwortlich sein, wie in Abbildung 6 gezeigt.

Auch funktionelle Veränderungen wurden berichtet. T-Zellen von COVID-19-Patienten exprimierten stadienabhängig den Marker PD-1, der T-Zell-Erschöpfung

Übersicht 1. Immunologische Befunde bei COVID-19

Lymphopenie

- Besonders T-Zellen (CD4⁺ und CD8⁺) ↓, weitere?

Funktionelle Veränderungen der T-Zellen

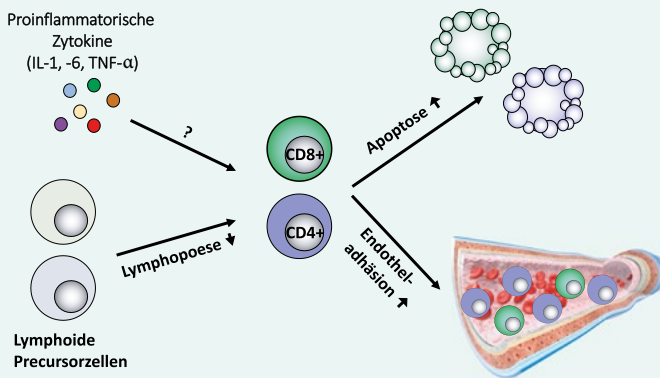
- HLA DR ↑, CD28 ↓
- Th2-Deviation
- T-Zell-Funktionen?
- T-Zell-Erschöpfung (PD-1 auf CD4 u. CD8 ↑, NKG2A auf CD8 ↑)

NK-Zell-Erschöpfung (Expression von NKG2A ↑)

Hyperinflammation

- Proinflammatorische Zytokine (IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, M-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1α, hepatocyte growth factor [HGF], IFN-γ und TNF-α) ↑
- IL-10 ↑

Abbildung 6. Lymphopenie



Mögliche Erklärungen für eine Lymphopenie: Diskutiert wurden (1) die Beeinträchtigung der Lymphopoese, (2) eine durch bestimmte Virusproteine verstärkte Apoptose, durch die Lymphozyten zerstört werden, (3) eine verstärkte Anheftung von Lymphozyten an Endothelien, analog der Marginalisierung von neutrophilen Granulozyten, und (4) möglicherweise die toxische Wirkung von Zytokinen wie IL-6 auf T-Zellen.

modifiziert nach [24]

anzeigt [3], sowie verstärkt HLA DR, was als Zeichen der *in vivo*-Aktivierung gewertet werden kann. Im Gegensatz dazu war das kostimulatorische CD28, das für eine physiologische T-Zell-Antwort wichtig ist, vermindert. IFN- γ produzierende CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen nahmen parallel zum klinischen Stadium zu, während die Aktivierung von dendritischen und B-Zellen sank. sIL-2R, IL-6 und IL-10 im Serum nahmen massiv zu. Die Daten konnten

von Chen et al. [1] an 21 Patienten bestätigt werden. Was die Zytokine angeht, fanden sie zusätzlich auch TNF- α erhöht.

Funktionell war bei Chen et al. [1] die Fähigkeit zur Synthese von IFN- γ durch CD4-Zellen stadienabhängig vermindert, in einer anderen Untersuchung allerdings erhöht [33]. Parallel scheint im schweren Krankheitsstadium eine Immundeviation stattzufinden, die eigent-

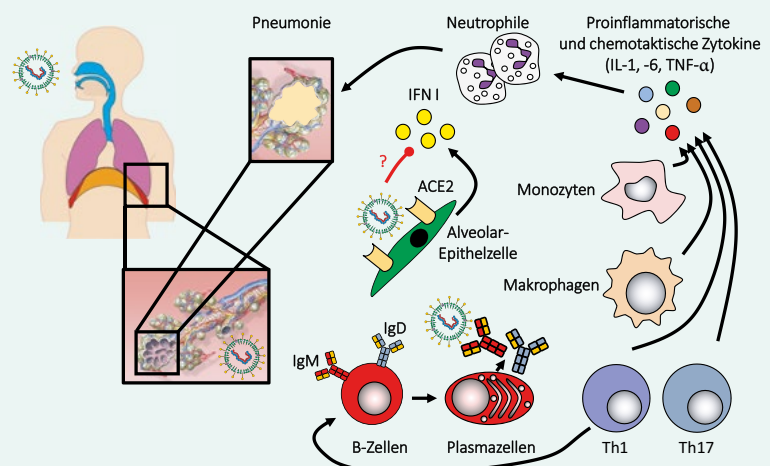
lich nützliche Th1-Antwort durch eine Th2-Antwort ersetzt zu werden [23, 33]. Ausführlich werden alle Veränderungen der natürlichen und adaptiven Immunität von Li et al. [14] zusammengefasst.

Hyperinflammation

Abbildung 7 liefert eine Übersicht über mögliche Abläufe im Rahmen der Hyperinflammation.

Abbildung 7. Immunantwort

Hypothesen zur Immunantwort: Zunächst sehen wir, wie das Virus in die tiefen Atemwege eindringt und dort eine Pneumonie auslösen kann. Die Infektion mit SARS-CoV-2 kann z. B. Typ-II-Pneumozyten über die Bindung an den ACE2-Rezeptor infizieren. Die angeborene Immunabwehr wird bereits in der Frühphase der Infektion aktiviert mit Freisetzung der Typ-I-Interferone. Möglicherweise hemmt das Virus aber die Synthese dieser antiviralen Typ-I-Interferone und begünstigt so die Virusvermehrung. Monozyten und Makrophagen produzieren exzessive Mengen proinflammatorischer Zytokine (bis hin zum „Zytokinsturm“), die wesentlich die Lungenpathologie prägen. (↗ **Interleukin 1** und ↗ **Interleukin 6**) Im Rahmen der adaptiven Immunantwort verstärken proinflammatorische Th1- und Th17-Zellen die Entzündung. Unter anderem werden neutrophile Granulozyten chemotaktisch angelockt und aktiviert und leisten einen wesentlichen Beitrag zur Lungenpathologie. Nach einigen Tagen können sich B-Zellen mithilfe von T-Helfer-Zellen zu Plasmazellen ausdifferenzieren. Diese bilden dann neutralisierende Antikörper.



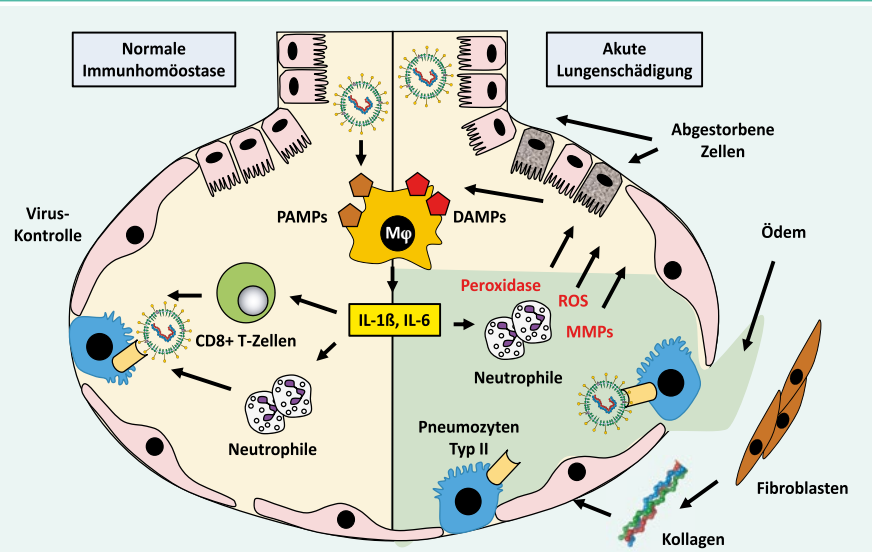
modifiziert nach [23]

Da bei COVID-19 besonders die tiefen Atemwege erkranken, sollen die Vorgänge in den Alveolen anhand von Abbildung 8 etwas detaillierter dargestellt werden.

Auch wenn stadienabhängig die Produktion sowohl von proinflammatorischen (IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, M-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , hepatocyte growth factor [HGF], IFN- γ and TNF- α) als auch von anti-inflammatorischen Zytokinen (IL-10) zunimmt [9], prägen fraglos die exzessive Synthese proinflammatorischer Zytokine („Zytokinsturm“) und deren biologische Wirkungen das Krankheitsbild. Vermutlich sind noch mehr Zytokine beteiligt, sie wurden aber bisher nicht gemessen.

Ye Q et al. [37] versuchen die Pathogenese der Lungenerkrankung zu erklären. *In vitro*-Experimente weisen darauf hin, dass in den Atemwegen in der Frühphase einer SARS-CoV-Infektion verschiedene Zellen Zyto- und Chemokine verzögert freisetzen. Später werden antivirale Typ-I-Interferone (IFN) vermindert, proinflammatorische Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und TNF- α sowie die Chemokine CCL-2, -3 und -5 dagegen verstärkt synthetisiert. Die proinflammatorischen Zytokine fördern die Infiltration von Entzündungszellen in der Lunge. Neben diesen Vorgängen kommt es bei verstärkter Virusreplikation zur Apoptose von Epithel- und Endothelzellen der Gefäße. Typ-I- und -II-IFN stimulieren Zellinfiltration und fördern Atemwegs- und Alveolarzellapoptose. Apoptose von Endothel- und Epithelzellen trägt zur Entzündung der Gefäßwände und vaskulären Lecks bei, gefolgt von einem Alveolarödem. Damit entsteht ein ARDS (Adult respiratory distress syndrome). Abbildung 13 (Anhang) verdeutlicht die Abläufe im Detail.

Abbildung 8. Alveolen: Immunregulation



Überlegungen zur Lungenpathologie: Makrophagen werden durch DAMPs (danger-associated molecular patterns) aus abgestorbenen Zellen (Heat-Shock Proteine, Hyaluronan-Fragmente, Heparinsulfat) oder PAMPs (pathogen-associated molecular patterns; virale RNA oder oxidierte Phospholipide) aktiviert. Sie entstehen nach der Lyse von Pneumozyten (DAMPs) oder stammen vom Virus (PAMPs). Intrazellulär werden in Makrophagen entweder endosomale oder zytoplasmatische Sensoren getriggert, die über verschiedene Signalwege antivirale und inflammatorische Signale erzeugen. Zytokine wie IL-1 β und IL-6 steuern nun eine normale Immunantwort zur Viruskontrolle (links). Bei schweren oder persistierenden Virusinfektionen (rechts) werden Neutrophile überaktiviert und können über verschiedene Produkte Epithelschäden erzeugen, gemeinsam mit anderen pro-apoptischen Mechanismen. Schäden durch Neutrophile scheinen auch eine wesentliche pathogenetische Rolle zu spielen bei der Entwicklung von lokalem Ödem und Fibrose. Ein Teil der Lungenpathologie dürfte also Folge eines „Zytokinsturms“ sein.

modifiziert nach [31]

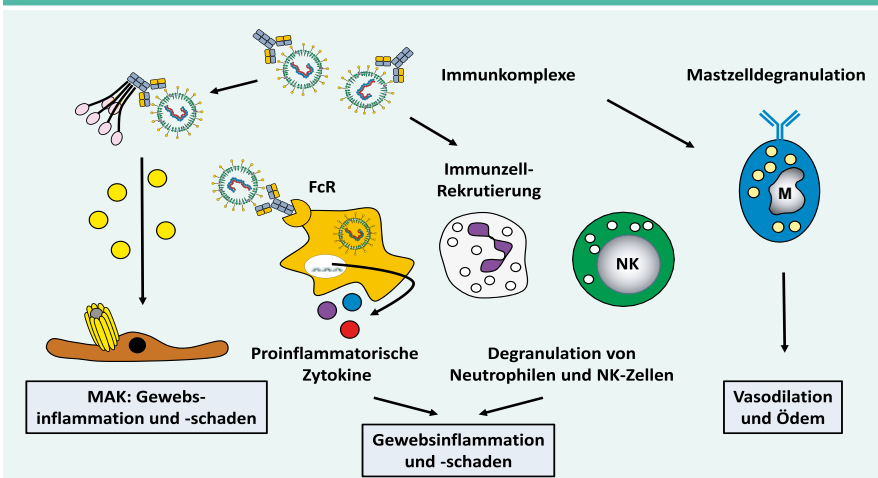
Vaskulitis

Vermutlich ist mit dem „Zytokinsturm“ und der Ateminsuffizienz die Lungenerkrankung bei COVID-19 immer noch nicht vollständig beschrieben. Histologische Untersuchungen zeigen in der Lunge dominierend Infiltrate mit Monozyten und Makrophagen, eine Vaskulitis und Zeichen der Hyperkoagulabilität [7], teils mit Gefäßokklusionen, Infarzierungen und Blutungen. Diese Veränderungen müssen im Sinne einer Immunkom-

plexvaskulitis verstanden werden, die wie in Abbildung 9 gezeigt entstehen könnte.

Diese Beobachtungen sind aus **klinischer Sicht von praktischer Bedeutung**. Kommt es im Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion zum Anstieg von CRP und/oder PCT, dann bedeutet das nicht automatisch eine „Superinfektion“. Auch das ARDS und das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) und/oder eine Vasku-

Abbildung 9. Immunkomplexvaskulitis



Antivirale Antikörper können nach Reaktion mit Antigenen Immunkomplexe bilden, die u. a. Komplement aktivieren können. Über MAK (Membranattacke-Komplex) können Schäden durch Poren in den Zielzellen verursacht werden, so etwa in Gefäßendothelzellen. Chemotaktische Stoffe wie C3a und C5a locken verschiedene Immunzellen an. Makrophagen, die über Fc-Rezeptoren weitere Immunkomplexe binden und internalisieren können, sezernieren als Antwort auf diese Triggereung proinflammatorische Zytokine. Neutrophile und NK-Zellen verursachen über Degranulation Gewebeschäden. Mastzellen können z. B. durch C5a aktiviert werden und tragen nach Degranulation zu Vasodilatation und Ödem bei. Unterstützt werden diese Überlegungen durch Analysen des Komplementsystems. So konnten Cugno M et al. [2] zeigen, dass stadienabhängig der lösliche C5b-C9-Komplex (MAK) und das Spaltprodukt C5a ansteigen.

modifiziert nach [7]

litis sind inflammatorische Zustände, die dann auf Antibiotika nicht reagieren. In jedem Einzelfall muss also diskutiert werden, welche Komplikationen vorliegen.

Eine seltene möglicherweise vaskulitische Komplikation wurde bei wenigen Kindern beobachtet. Dabei finden sich Zeichen eines Kawasaki-ähnlichen Syndroms, eines Toxic-Shock-Syndroms und eines Makrophagenaktivierungssyndroms. Laut CDC gilt folgende **Falldefinition für Patientinnen und Patienten <21 Jahre:**

1. Klinische Kriterien:
 - Mindestens 24 h Temperatur $\geq 38,0$ °C **plus**

- schweres Krankheitsbild mit Erfordernis einer Hospitalisierung **plus**
- Befall von ≥ 2 Organen (Herz, Niere, Atemwege, Hämatopoese, GI-Trakt, Haut, Nervensystem).

2. Laboruntersuchungen: Entzündung; ≥ 1 der folgenden Zeichen:

- Erhöhtes CRP, BSG, Fibrinogen, Procalcitonin, D-Dimere, Ferritin, LDH oder IL-6,
- Erhöhung der Neutrophilen und verminderte Lymphozyten,
- niedriges Albumin.

3. Anhaltspunkte für SARS-CoV-2-Infektion:

- Positiver SARS-CoV-2 Nachweis mittels RT-PCR, Serologie oder Antigen **oder**

- COVID-19-Exposition innerhalb der letzten 4 Wochen vor Symptombeginn.

4. Keine alternative Diagnose.

Wegen des Multiorganbefalls wird die Erkrankung als MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children) bezeichnet. Betroffen sind vorwiegend Kinder zwischen 2 und 16 Jahren; dies steht im Gegensatz zum Kawasaki-Syndrom. Bezüglich Pathogenese, Klinik, Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapieoptionen sei auf aktuelle Literatur verwiesen [5, 6, 21].

Immunevasion

Von anderen Virusinfektionen, wie z. B. CMV, ist bekannt, dass Viren über sogenannte Escape-Mechanismen verfügen, mit deren Hilfe sie sich einer Immunabwehr entziehen können. Abbildung 10 soll dies für SARS-CoV-2 verdeutlichen.

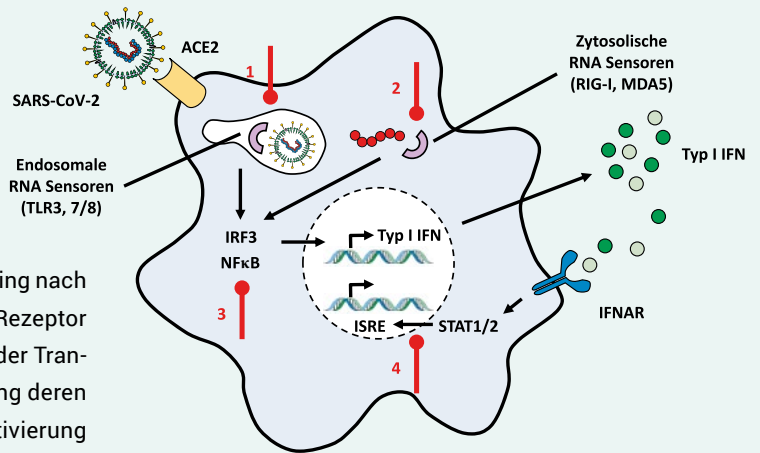
Wir müssen also davon ausgehen, dass die Immunabwehr gegen SARS-CoV-2 nicht stereotyp abläuft, sondern durch diverse Faktoren zum Guten oder Schlechten modifiziert werden kann. Noch unbeantwortet ist die Frage, ob es genetische Faktoren im Sinne eines Primären Immundefekts gibt, die die Immunantwort spezifisch gegen dieses Virus beeinträchtigen oder sogar gänzlich unmöglich machen. Derartige Gendefekte sind bei Viren der Herpesgruppe, Inflenzaviren und Papillomviren beschrieben und für schwere oder fatale Verläufe verantwortlich. Genetische Varianten, die den Verlauf bei COVID-19 beeinflussen, sind bereits identifiziert – so schützt einerseits etwa die Blutgruppe Null im Vergleich zu anderen Blutgruppen vor einem schweren Verlauf. Andererseits wurde auf Chromosom 3p21.31 ein Cluster aus 6 Genen identifiziert, der eine besondere Anfälligkeit für ein ARDS determiniert.

Abbildung 10. SARS-CoV-2: Immunevasion?

Mögliche Mechanismen der Immunevasion:

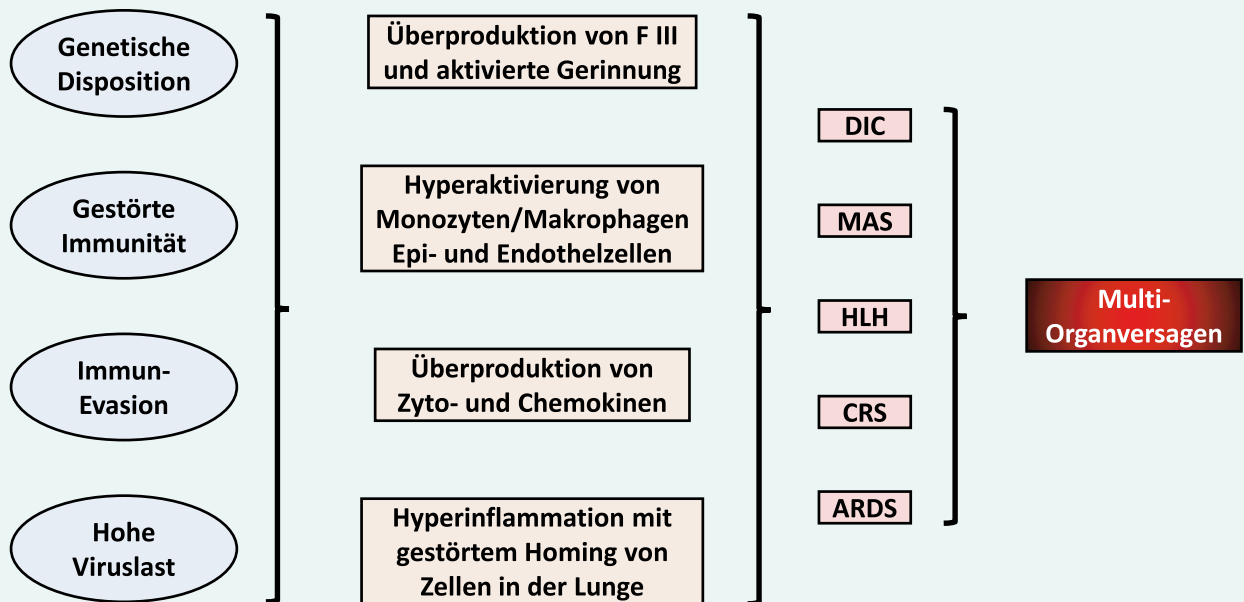
Coronaviren können sowohl die Sensoren für virale RNA im Endosom (1) als auch die im Zytosol (2) hemmen, wodurch die natürliche Immunantwort über Typ-I-Interferone beeinträchtigt wird. Für die IFN-Synthese wichtige Transkriptionsfaktoren wie IRF3 (interferon regulatory factor) und NFκB können gehemmt (3) werden. Dies gilt auch für das Signaling nach Reaktion von Typ-I-IFN mit dem entsprechenden Rezeptor (IFNAR, Interferon-I-Rezeptor), wo auch die Funktion der Transkriptionsfaktoren STAT1 und -2 durch virale Hemmung deren Phosphorylierung reduziert wird (4), die sonst eine Aktivierung von ISRE (interferon stimulated response element) bewirken.

Nicht grafisch dargestellt sind weitere Mechanismen: Hohe Viruslast, virale Mutationen, immunologische Erschöpfung und Th2-Deviation. (RIG-I = retinoic acid inducible gene I; MDA5 = melanoma differentiation-associated protein 5).



modifiziert nach [23]

Abbildung 11. Schweres COVID-19: Pathogenese



Mögliche Pathogenese bei COVID-19. Ausgangspunkte sind gestörte Immunität, Immunevasion und hohe Viruslast. Sie führen zu Überproduktion von Gewebsfaktor III (Gewebethromboplastin) mit aktivierter Gerinnung, Überaktivierung diverser Zellen, Überproduktion von Zytokinen und Hyperinflammation in der Lunge mit abnormer Rekrutierung von Entzündungszellen ins Gewebe. Mögliche Folgen sind disseminierte intravasale Gerinnung, Makrophagenaktivierung, Hämophagozytose, Zytokin-Release-Syndrom und ARDS. All diese Faktoren leisten einen Beitrag zum oft fatalen Multiorganversagen. (DIC: Disseminierte intravasale Gerinnung, MAS: Makrophagenaktivierungssyndrom, HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose, CRS: cytokine release syndrome, ARDS: Adult respiratory distress syndrome.)

modifiziert nach [18]

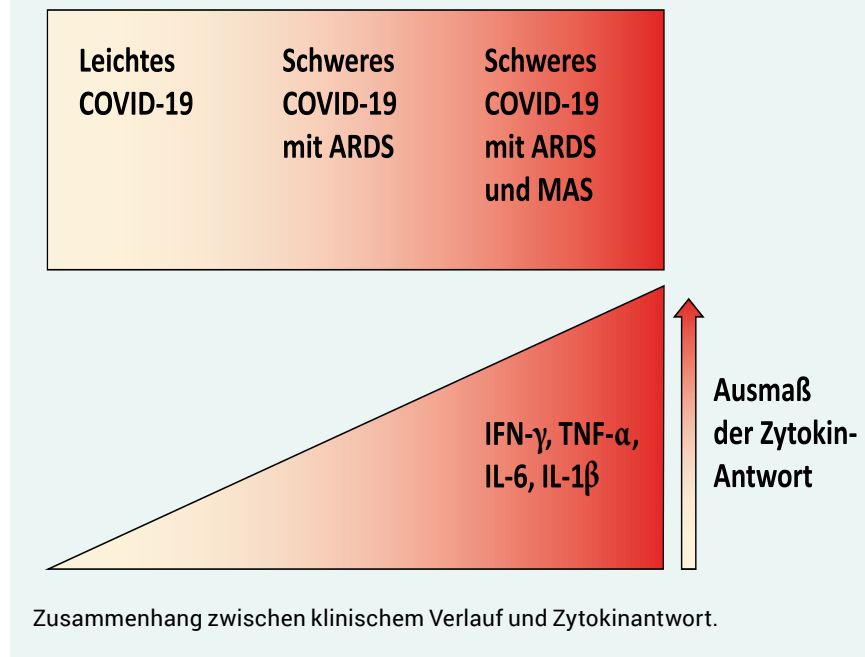
Immunpathogenese

Aus immunologischer Sicht lässt sich die Pathogenese bei COVID-19 wie folgt zusammenfassen (Abbildung 11). Möglicherweise stellt das MAS eine Extremvariante dar [11], abhängig vom Ausmaß der Hyperzytokinämie. Abbildung 12 illustriert diese Überlegungen.

Immunologisch orientierte Therapieansätze

Das Studium der Immunpathogenese ist eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung von Therapiekonzepten, die eine Hemmung der Virusreplikation und Antiinflammation zum Ziel haben (Übersicht 3). Über die Antiinflammation hinaus gibt es aus immunologischer Sicht auch Ideen zu nichtpharmakologischen antiviralen Maßnahmen (Übersicht 4).

Abbildung 12. Zytokinsturm und MAS



modifiziert nach [19]

Übersicht 3

Folgende Substanzen wirken bekanntermaßen antiinflammatorisch, sind theoretisch bei COVID-19 einsetzbar und in Studien und nach verschiedenen Berichten auch im Sinne von Heilversuchen eingesetzt worden (nach [11, 37]). Welche dieser Ansätze im Endeffekt wirksam sind, müssen laufende klinische Studien zeigen. Aktuelle **➔ US-Leitlinien** mahnen zu Zurückhaltung beim Einsatz dieser Substanzen außerhalb von klinischen Studien:

- Systemische Kortikosteroide
- Chloroquin, Cyclosporin A, Tacrolimus, Colchicin, Azithromycin
- Polyvalente i.v.-Immunglobuline
- Antagonisten gegen IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , Typ I IFN, IFN- γ , GM-CSF (Anakinra, Sarilumab, Tocilizumab, Emapalumab, Siltuximab, Mavrilimumab, Lenzilumab, Gimsilumab u. a.)
- JAK-, BTK- oder Proteasom-Inhibitoren, Ulinastatin
- Plasmaaustausch, Zytokinadsorption
- Anti-CD14 (blockiert Monozyten / Makrophagenaktivierung)
- Mesenchymale Stammzellen (MSC) aus Wharton-Sulze

Übersicht 4

Ideen für eine immunologische antivirale Therapie bei COVID-19 [10, 11, 26, 35].

- SARS-CoV-2-spezifische Antikörper:
 - Konvaleszentenplasma
 - Hyperimmunglobuline
 - Humanisierte monoklonale Antikörper
 - Humane Hybridome
- Zytotoxische Spender T-Zellen von Konvaleszenten
- Typ-I-Interferone
- Modifikation des Angiotensinstoffwechsels:
 - Rekombinantes ACE2, auch verstümmelte Variante
 - TMPRSS2 (Korezeptor)-Inhibitoren
 - Angiotensin-Rezeptor-Blocker
 - ACE-Inhibitoren, Ang-(1-7) Peptide

Weiterhin gibt es Versuche, die Immunabwehr gegen SARS-CoV-2 durch spezifische Maßnahmen im Sinne einer Immunstimulation zu unterstützen [20]; zur Verbesserung der Immunabwehr könnten folgende Substanzen dienen:

- █ BCG-Impfung
- █ Thymosin- α 1
- █ TLR-Agonisten (PUL-042)
- █ Muramyldipeptid
- █ IL-7
- █ IFN- λ

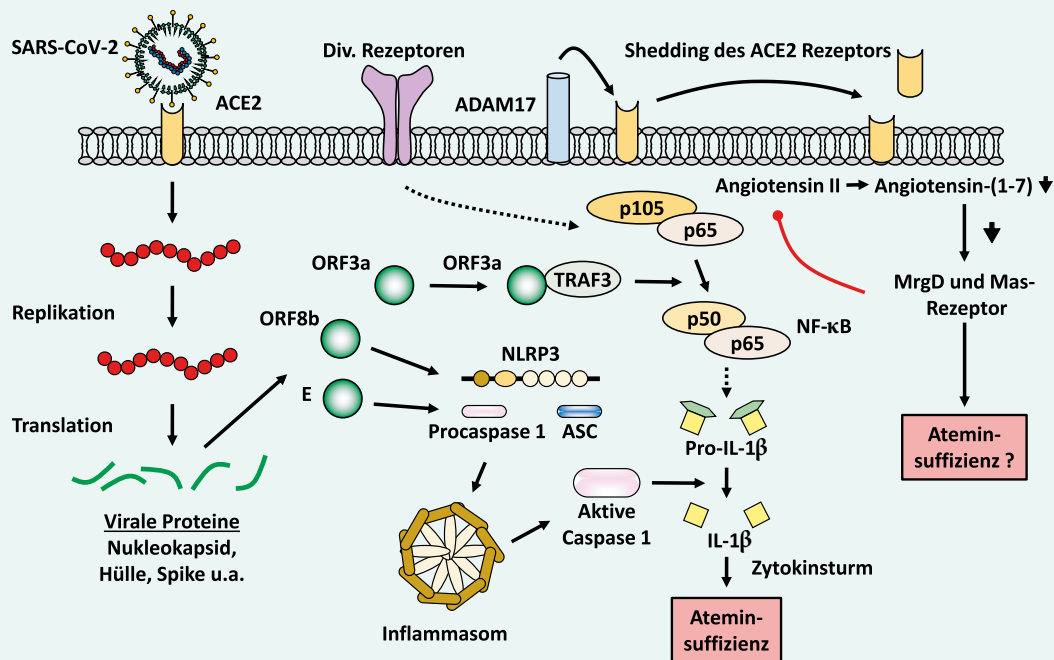
Während all diese Maßnahmen eine passive Immunprophylaxe/-therapie zur Überbrückung einer aktuellen Krisensituation darstellen, kann langfristig das Problem der SARS-CoV-2-Infektion nur über einen **Impfstoff** gelöst werden, der **dauerhafte Immunität** induziert. Es wird spannend sein zu beobachten, welche Variante der in Entwicklung befindlichen Impfstoffe sich im klinischen Alltag durchsetzen wird und insbesondere die gefährdeten Risikogruppen schützt.

Anhang

Auf zwei noch weiterführende Themen wird hier noch zum Schluss eingegangen:

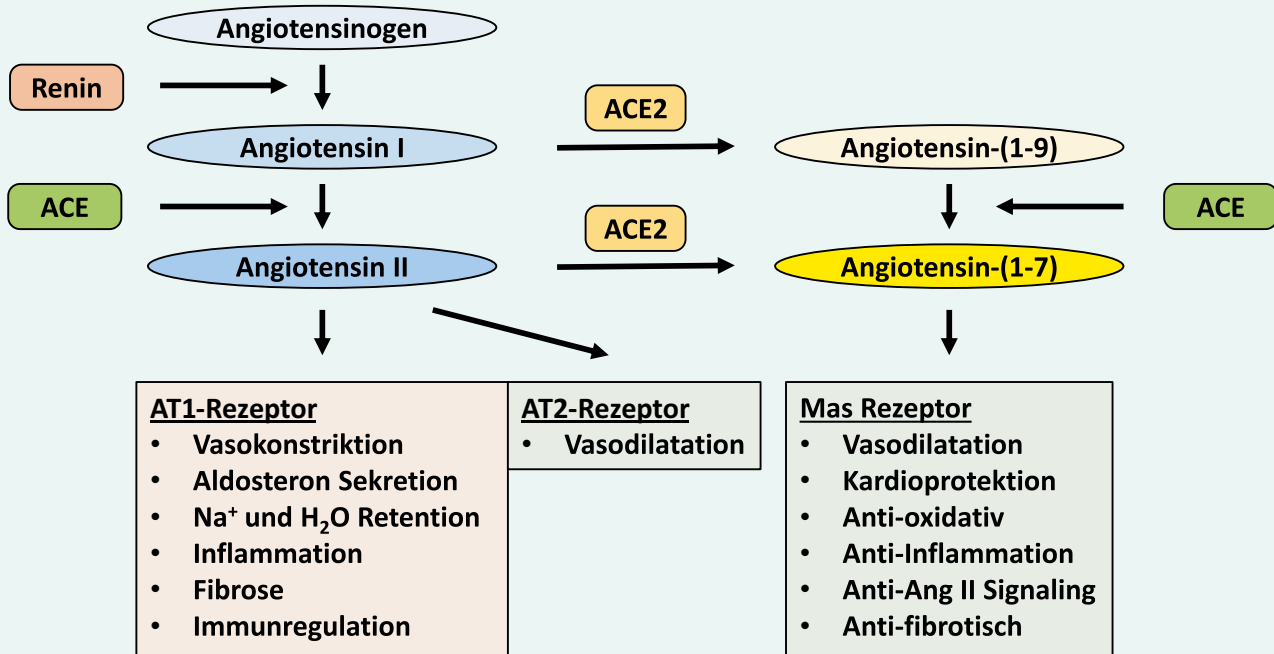
Die Ateminsuffizienz bei COVID-19 ist in Abbildung 13 dargestellt; da nicht jede Leserin oder jeder Leser mit dem Angiotensinstoffwechsel vertraut ist, soll dieser zudem hier kurz in Erinnerung gerufen werden (Abb. 14).

Abbildung 13. SARS-CoV-2: Ateminsuffizienz



Hypothesen zu Wirkungen von SARS-CoV-2: Der Replikationsmechanismus wurde bereits diskutiert. Ergebnis von Transkription und Translation sind neue virale RNA und Strukturproteine, die zu neuen Virionen zusammengesetzt werden. Der ACE2-Rezeptor wird durch ADAM17 (ADAM metallopeptidase domain 17) abgespalten und die lösliche Form freigesetzt. Es entsteht weniger Angiotensin (1-7), welches nach Interaktion mit seinen Rezeptoren weniger antiinflammatorische und lungenprotektive Wirkungen hat. Über den Mas-Rezeptor werden normalerweise hemmende Signale auf Angiotensin II vermittelt, auch diese sind reduziert. Bestimmte virale Proteine wie E oder ORF8b können über eine Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms zu einer Aktivierung der Caspase-1 beitragen, die die Umwandlung von Pro-IL-1 β in aktives IL-1 β bewirkt. Der NF κ B-Signalweg kann über verschiedene Rezeptoren getriggert werden. ORF3a kann an TRAF3 (TNF receptor associated factor) binden und die Aktivierung von NF κ B verstärken. NF κ B fungiert nach Translokierung in den Zellkern als Transkriptionsfaktor für proinflammatorische Zytokine wie IL-1 β . Exzessive Mengen von IL-1 β und anderen Zytokinen tragen zur massiven Entzündung und auf diesem Wege zur Ateminsuffizienz bei (NLRP3 = Cryopyrin; ORF = Open Reading Frame; ASC = Adapterprotein; Mas = Mas Rezeptor; MrgD = Mas-related G protein coupled receptor).

Abbildung 14. Angiotensin Wirkungen



Angiotensinogen wird in der Leber produziert. Das aus der Niere stammende Renin spaltet Angiotensinogen zu Ang I, welches durch vorwiegend in der Lunge produziertes ACE in Ang II umgewandelt wird. Letzteres kann mit seinen Rezeptoren reagieren, wodurch Blutdruck und Entzündungsvorgänge reguliert werden. Zelluläres ACE2 wird durch ADAM17 gespalten und die aktive Form in den Extrazellulärraum abgegeben. ACE2 wandelt Ang I in Ang-(1-9), Ang II in Ang-(1-7) um. Letzteres kann unter dem Einfluss von ACE auch aus Ang-(1-9) gebildet werden. Die über die Rezeptoren vermittelten biologischen Wirkungen sind in den Kästchen dargestellt, in hellrot die eher schädlichen, in hellgrau die eher protektiven Effekte.

modifiziert nach [36]

Fazit

COVID-19 stellt für die Kliniker derzeit eine große Herausforderung dar. Antivirale Therapien sind derzeit noch nicht zugelassen (aktuelle Ausnahme: Remdesivir),

sodass es immer noch zu schweren und fatalen Verläufen kommt, die immunologisch durch Lymphopenie und Hyperinflammation gekennzeichnet sind. Es

bleibt zu hoffen, dass laufende klinische Studien zu antiviralen und immunmodulatorischen Substanzen in absehbarer Zeit die Therapiemöglichkeiten erweitern.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin | Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
 Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur

- 1 Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130(5): 2620–29
- 2 Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R et al. Complement activation in patients with COVID-19. A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 215–217
- 3 Diao B, Wang C, Tan Y et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11: 827
- 4 di Mauro G, Scavone C, Rafaniello C, Rossi F, Capuano A. SARS-Cov-2 infection: response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *International Immunopharmacology* 2020; 84: 106519
- 5 Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ et al.; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 347–358
- 6 Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al.; Overcoming COVID-19 Investigators and the CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 334–346
- 7 Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and Treatment Options. *Clin Immunol*. 2020; 215: 108448
- 8 Fischer A. Resistance of children to Covid-19. How? *Mucosal Immunol*. 2020; 13(4): 563–565
- 9 Guo YR, Cao QD, Hong ZS et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the Status. *Mil Med Res* 2020; 7(1): 11
- 10 Hanley B, Roufousse CA, Osborn M, Naresh KN. Convalescent Donor SARS-COV-2-specific Cytotoxic T Lymphocyte Infusion as a Possible Treatment Option for COVID-19 Patients With Severe Disease – Has Not Received Enough Attention Till Date. *Br J Haematol* 2020; 189(6): 1062–1063
- 11 Henderson LA, Canna SW, Schulert GS et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(7): 1059–1063
- 12 Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1021–1028
- 13 Hoffmann C, Spinner C. COVID-19-Therapie – Erkenntnisse und Hypothesen. *Dtsch Ärzteblatt* 2020; 117: A 710-4
- 14 Maggi E, Canonica GW, Moretta L. COVID-19: Unanswered Questions on Immune Response and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1): 18–22
- 15 McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19(6): 102537
- 16 Li G, Fan Y, Lai Y et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92(4): 424–432
- 17 Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for Potential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Infection-A Review of Immune Changes in Patients With Viral Pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 727–732
- 18 Long QX, Liu BZ, Deng HJ et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(6): 845–848
- 19 Lv H, Wu NC, Tak-Yin Tsang O et al. Cross-reactive Antibody Response Between SARS-CoV-2 and SARS-CoV Infections. *Cell Rep* 2020; 31(9): 107725
- 20 Miyasaka M. Is BCG Vaccination Causally Related to Reduced COVID-19 Mortality? *EMBO Mol Med*. 2020; 12(6): e12661
- 21 Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020; 7(7): E69
- 22 Prajapat M, Sarma P, Shekhar N et al. Drug Targets for Corona Virus: A Systematic Review. *Indian J Pharmacol* 2020; 52(1): 56–65
- 23 Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38(1): 1–9
- 24 Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune Responses and Pathogenesis of SARS-CoV-2 During an Outbreak in Iran: Comparison With SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020; 30(3): e2107
- 25 Saghadzadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16(5): 465–470
- 26 Seif F, Aazami H, Khoshmirsafa M et al. JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients With COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181(6): 467–475
- 27 Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24: 91–98
- 28 Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, Shi Y. Immunopathological Characteristics of Coronavirus Disease 2019 Cases in Guangzhou, China. *Immunology*. 2020; 160(3): 261–268
- 29 Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-1): 620–632
- 30 van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The Full Spectrum of Human Naive T Cells. *Nat Rev Immunol* 2018; 18(6): 363–373
- 31 Vardhana SA, Wolchok JD. The Many Faces of the anti-COVID Immune Response. *J Exp Med* 2020; 217(6): e20200678
- 32 Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ* 2020; 725: 138277
- 33 Wang F, Hou H, Luo Y et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight* 2020; 5(10): e137799
- 34 Wang Y, Zhu F, Wang C et al. The Risk of Children Hospitalized With Severe COVID-19 in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(7): e91–e94
- 35 Wu Y, Wang F, Shen C et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science*. 2020; 368(6496): 1274–1278
- 36 Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses* 2020; 12(5): E491
- 37 Ye Q, Wang B, Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; 80(6): 607–613
- 38 Zhang W, Zhao Y, Zhang F et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020; 214: 108393

JOURNAL CLUB

IgG-Gedächtnis-B-Zellen als Quelle für die IgE-Antwort bei Allergien?

Susanne Meinrenken, Bremen; Albrecht Bufe, Bochum



Forschungsansatz. Bekanntermaßen verfügt das Immunsystem über ein Gedächtnis darüber, welchen Fremdanthigenen es in seinem Leben begegnet ist. Dieses Gedächtnis besteht vor allem aus B-Gedächtniszellen, die bei erneuter Antigenexposition zu Plasmazellen reaktiviert werden können. Andererseits existieren langlebige Plasmazellen, die sich über viele Jahre im Knochenmark oder den lymphatischen Organen aufhalten und von Antigenen ebenfalls reaktiviert werden können. Die Frage, wie das immunologische Gedächtnis für eine Allergie organisiert ist, ist bisher nicht endgültig geklärt. Schließlich bestehen Allergien häufig ein Leben lang – auch wenn das entsprechende Allergen möglicherweise gar nicht mehr vorhanden ist. Bisher wird vermutet, dass entweder B-Gedächtniszellen existieren, die den spezifischen Anti-Allergen IgE-Antikörper an ihrer Oberfläche tragen, oder dass die entsprechenden IgE-Antikörper von kurzlebigen Plasmablasten produziert werden, die jedes Mal, wenn das Immunsystem dem spezifischen Allergen exponiert wird, kurzfristig aus IgG-tragenden B-Gedächtniszellen generiert werden. Letzteres konnte in Tierversuchen mit Mäusen gezeigt werden. Diese Ergebnisse aus Tierversuchen wurden bisher allerdings noch nicht an Menschen mit einer Allergie bestätigt.

Methodik und Ergebnisse. Ilka Hoof et al. (teilweise Mitarbeiter von ALK-Abelló) gingen bei 40 Erwachsenen mit saisonaler allergischer Rhinitis auf die Suche

nach dem Ursprung des IgE-getragenen „allergischen Gedächtnisses“. Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) wurden PBMC (peripheral blood mononuclear cells) und Proben von Nasenabstrichen analysiert, und zwar vor Beginn der Therapie und in Woche 4, 8, 16, 28 und 32. Die Autoren führten eine Sequenzierung der aus den Proben extrahierten RNA in Bezug auf die Gene der schweren Ketten der Antikörper durch, um das Repertoire der Antikörper zu bestimmen. Diese Ergebnisse wurden zusammen mit den Daten aus der Analyse des Transkriptoms der Gesamt-mRNA einzelner B-Zellen ausgewertet. Zudem erfolgten zur Einordnung der B-Gedächtnis- und Plasmazellen sogenannte FACS-Analysen (fluorescence-activated cell sorting) aus den PBMC.

Um das Repertoire der IgE-Antikörper unter SLIT zu charakterisieren, nutzten

die Autoren das Verfahren der Next Generation Sequencing bei 21 Patienten. Hier ließen sich 998 klonale IgE-Typen nachweisen, von denen 22% ein Cluster mit einer kleinen Population von IgG bildeten. Dies wies auf einen gemeinsamen Ursprung der Antikörper produzierenden Zellen hin; entsprechend bezeichneten die Autoren diese IgG als „IgG_E“. Insgesamt ergab sich ein paralleler Anstieg von zwei klonal und funktionell verwandten B-Zell-Subgruppen von kurzlebigen IgE⁺-Plasmablasten und IgG⁺-Memory-B-Zellen. Die Allergenexposition über die Mukosa im Rahmen der SLIT führte insgesamt zu einem sehr diversen Repertoire an IgE und IgG_E, die zahlreiche Mutationen aufwiesen und recht stabil bezüglich der schweren Ketten, also des Isotyps, der Klonalität und der somatischen Hypermutationen erschienen. Einzelne IgG_E⁺- und IgE⁺-Zellen kodierten für Antikörper, die spezifisch für die Hauptallergene von Gräserpollen waren

Antikörper

- findet man ursprünglich als B-Zell-Rezeptor (BCR) auf B-Lymphozyten.
- werden als lösliche Faktoren von Plasmazellen gebildet und dann ins Blut und ins Gewebe freigesetzt.
- können Fremdstoffe (als Antigene) speziell über ihre variable Region erkennen und binden. So sorgen sie über verschiedene Wege für deren Beseitigung.
- AK-Produktion kann bei erneuter Begegnung des Immunsystems mit den Antigenen über Reaktivierung der B-Gedächtniszellen erneuert werden (immunologisches Gedächtnis).

und bereits bei einer niedrigen Allergenexposition eine basophile Aktivierung auslösten.

Insgesamt wurde also der serologische Titeranstieg des allergenspezifischen IgE infolge der SLIT begleitet von einer raschen Zunahme an IgE-produzierenden Plasmazellen (Plasmablasten) bestimmter Typen mit einer kurzen Lebensdauer. Zudem ließen sich einzelne allergenspezifische B-Zellen identifizieren. Insbesondere zum Zeitpunkt des Peaks der IgE-Gedächtnis-Antwort ließen sich IgG⁺-B-Zellen isolieren, deren Antikörper spezifisch für Gräserallergene waren und die zu klonalen Typen gehörten, die zugleich IgE exprimierten.

Kommentar von Albrecht Bufe

Diese Arbeit von Hoof I et al. ist insofern höchst interessant, als sie zum einen erklärt, warum am Beginn einer Immuntherapie der IgE-Spiegel im Blut häufig ansteigt. Diese Beobachtung haben Allergologen oft gemacht und bisher nie verstanden. Insbesondere die Aktivierung der kurzlebigen Plasmablasten lässt verstehen, warum der IgE-Spiegel während der Therapie dann nur langsam abfällt und unter Umständen nach Beendigung der Behandlung noch eine Weile erhöht bleibt [1].

Zum anderen eröffnet die in dieser Arbeit gemachte Beobachtung die Möglichkeit zu verstehen, warum Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab) den Effekt der Immuntherapie, wenn parallel gegeben, verstärken [2]. Möglicherweise – und das ist eine Hypothese von mir, die in der Arbeit nicht aufgestellt wird – kann Anti-IgE nicht nur die Bindung des IgE direkt an den Mastzellen und Basophilen inhibieren, sondern auch das akut gebildete IgE aus den kurzlebigen Plasmablasten frühzeitig abfangen

Fazit. Die Autoren vermuten, dass die hier identifizierten IgG⁺-B-Zellen also den Ursprung des „IgE-Gedächtnisses“ darstellen könnten; dafür sprechen mehrere ihrer einzelnen Beobachtungen. Diese allergenspezifischen IgG-B-Zellen sind offenbar in der Lage, ihren Isotyp außerhalb der Keimzentren, quasi extrafollikulär und in der Schleimhaut, schnell zu IgE-produzierenden Zellen zu verändern. Damit sind sie wahrscheinlich Vorläufer der IgE-sezernierenden Plasmablasten, die dem „IgE-Gedächtnis“ zugrunde liegen. Ob jedoch IgE⁺-Gedächtnis-B-Zellen mit langer Lebensdauer existieren, bleibt zu klären.

Grundsätzlich zu bedenken ist bei dieser Studie zudem, dass die „künstliche“

und damit den immunologischen und inflammatorischen Effekt der spezifischen Anti-Allergen IgE-Antikörper unterdrücken. Die Antikörper sind frisch gebildet und damit noch nicht zu Immunkomplexen zusammengesetzt, deshalb kann das Anti-IgE die IgE-Antikörper so effektiv abfangen.

Unabhängig davon stellt die hier besprochene Arbeit einen weiteren Mosaikstein für das Verständnis des „Allergie-Gedächtnisses“ dar. Sie erklärt uns quasi, dass sich die Anti-Allergen IgE Antikörper als IgG-Gedächtniszellen verstecken (IgG-Memory B-Cells). Hier könnte die Verbindung zu einer früheren Beobachtung von Hannah Gould bestehen [3], die solche B-Gedächtnis-Zellen in den Schleimhäuten von Allergikerinnen und Allergikern gefunden hat und sich noch nicht erklären konnte, welche Funktion diese Zellen haben könnten. Insgesamt ist es also für uns Allergologinnen und Allergologen immer wieder wichtig, sich auch die Grundlagenarbeiten aus der Immunologie anzuschauen, um zu verste-

Allergenexposition im Rahmen der SLIT (mit dem Ziel der Toleranz) nicht ganz repräsentativ ist für eine Reaktion des Körpers auf die natürliche Allergenexposition. Als eine Schlussfolgerung für die Klinik, so die Autoren, bleibt die Erkenntnis, dass es allergenspezifische IgG⁺-Gedächtnis-B-Zellen gibt, die IgE sezernieren können und wohl die Basis für eine lebenslang bestehende Allergie sind. Dies könnte ein Ansatzpunkt für neue Therapien sein.

Hoof I et al. Allergen-specific IgG⁺ memory B cells are temporally linked to IgE memory response. J Allergy Clin Immunol 2020; 146(1): 180–191

hen, was wir eigentlich mit und durch die Allergen-Immuntherapie an Reaktionen auslösen.

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Henkenbergstraße 24 | 44797 Bochum
bufealb@gmail.com

Dr. med. Susanne Meinrenken

susanne.meinrenken@sprachzeug.de

Literatur:

- 1 Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 119(4): 780–789
- 2 Klunker S, Saggat LR, Seyfert-Margolis V et al. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 120(3): 688–695
- 3 Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. In: Journal of Immunology 2005; 174(8): 5024–5032

LESERBRIEF



Warum wir den Begriff „Schulmedizin“ nicht verwenden sollten

Eine Anregung zur kritischen Prüfung des eigenen Sprachgebrauchs

Thomas Spindler, Davos und Katja Nemat, Dresden

Im letzten Heft der „Pädiatrischen Allergologie in Klinik und Praxis“ (➔ Ausgabe 3/20) wurden einige Artikel zu komplementären Methoden bei allergologischen Indikationen publiziert; es ging um Phytotherapie, Akupunktur und Homöopathie – so weit, so gut. Im Editorial erläutert uns der Schriftleiter die Motivation für die Ausgabe und verwendet dabei gleich acht Mal und mit einer gewissen Selbstverständlichkeit den Begriff „Schulmedizin“.

Warum uns das nachdenklich und betroffen macht, möchten wir hier darstellen.



Medizin lernt man nicht in der Schule, sondern an der Universität, in Kliniken und Praxen, in PubMed und insbesondere an der Patientin/am Patienten. Die moderne Medizin gründet sich auf Evidenz und Erfahrung, neue Methoden werden kontinuierlich in Therapiestandards integriert, wenn Wirksamkeit und Sicherheit belegt werden können. Die medizinische Forschung schreitet in großem Tempo voran; und die aktuelle Covid-19-Pandemie ist ein eindrückliches Beispiel dafür, wie rasch neue Erkenntnisse von Medizinerinnen und Medizinern in der täglichen praktischen Arbeit direkt umgesetzt werden.

Was meint nun „Schulmedizin“ und warum sollten wir den Begriff nicht verwenden? Zunächst ist es ein ideologischer Kampfbegriff. Er suggeriert, die so bezeichnete Art von Medizin beinhalte eine starre „Schule“, die ausübenden Ärztinnen und Ärzte seien indoktrinierte und unflexible „Gläubige“, korrumpiert oder einfach nur unfähig, über ihren schmalen Tellerrand hinauszuschauen.

Werfen wir einen Blick auf die Historie des Terminus: Samuel Hahnemann und seine Anhänger begründeten die Begriffe „Mediziner der Schule“ – woraus später „Schulmedizin“ wurde – und „Allopathie“, um die damalige, noch mit tatsächlich mittelalterlichen Methoden arbeitende, etablierte „Staatsmedizin“ abzuqualifizieren. Ende des 19. Jahrhunderts wurde der Begriff „Schulmedizin“ dann in homöopathischen Publikationen konsequent polemisierend eingesetzt und fand so weitere Verbreitung. Er verlor zunächst sogar die ideologische Zielrichtung, welche aber von den Nationalsozialisten wieder neu implementiert wurde. Das durch die bahnbrechenden Forschungsarbeiten um die Jahrhundertwende inzwischen als moderne Wissenschaft begründete Fach Medizin galt den Nationalsozialisten als „jüdisch durchsetzt“, die jungen sozialmedizinischen Fragestellungen als marxistisch, die an Universitäten und Lehrkliniken vertretenen wissenschaftlichen Methoden als suspekt. Naturheilkunde und Homöopathie waren den Nazis

wesentlich sympathischer und sollten den gesunden „Volkskörper“ wiederherstellen. Um die wissenschaftliche Medizin herabzuwürdigen, führten sie den Begriff der „verjudeten Schulmedizin“ ein, welche von einer Neuen Deutschen Heilkunde abgelöst werden sollte, die neben Pflanzen, Globuli und „biologischen“ Therapien auch Eugenik und Euthanasie beinhaltete.

Die heutige Prägung des Terminus steht in der Tradition dieses polemisierenden Ansatzes – auch wenn der Begriff breit Verwendung findet und eben auch von Ärztinnen und Ärzten eingesetzt wird.

Emotional schon einmal eindeutig negativ konnotiert, steht der Wortsinn „Schulmedizin“ im allerbesten Fall – und so meinen es wahrscheinlich die meisten Kolleginnen und Kollegen, die ihn gebrauchen – für Evidenzbasierte Medizin. Aber zig andere Bedeutungen sind möglich und werden je nach eigener Haltung gehört oder gelesen:

- „Apparate- und Pillen-Medizin“ als schlechtere Alternative zur „natürlichen“ Medizin
- Nicht ganzheitlich denkende, sondern organbezogene Medizin ohne Augen für die Einheit von Körper und Geist
- Pharma-abhängige Medizin versus altruistische Naturmedizin
- „Brutal-Medizin“ mit „chemischen Keulen“ im Vergleich zur „sanften Heilmethode“

Die Auflistung ließe sich beliebig fortsetzen, und automatisch wird ein Negativ-Positiv-Antagonismus suggeriert, manchmal noch auf den Gipfel getrieben, wenn eine „Alternativmedizin“ gegenübergestellt wird, als gebe es eine reelle – gleichwertige bzw. sogar bessere – „Alternative“ zur vernünftigen, sich an Evidenz, Wissenschaft und ärztlicher Erfahrung orientierenden und sich ständig erneuernden Medizin.

Wir wehren uns gegen diese begriffsimmanente, inszenierte Spaltung zwi-

schen vermeintlich Pharma-gesponsorten und bestochenen „Schulmediziner/innen“, die nur das Wohl der Industrie und ihres eigenen Geldbeutels im Auge haben auf der einen Seite, und den altruistischen, ganzheitlich denkenden „Komplementärmediziner/innen“, die mit „sanften“ und „natürlichen“ Heilmethoden dasselbe erreichen, auf der anderen Seite.

Und ganz ehrlich – wir finden hier weder uns selbst, noch unsere Kolleginnen und Kollegen, noch unser Fach wieder. Die Pädiatrie denkt, spricht und fühlt „ganzheitlich“. Kinder und Jugendliche sind nur „im Kontext“ von Elternhaus, Kita/Schule, Peer Group, Sportverein und Sozialen Medien zu verstehen. Die Pädiatrie lebt doch das bio-psycho-soziale Krankheitsmodell!

Aber: Wir wollen, dass das, was wir tun, egal mit welchen Methoden, einer kritischen und unabhängigen Wirksamkeits- und Plausibilitätsüberprüfung Stand hält.

Das müssen wir verteidigen – auch gegen Akteurinnen und Akteure im Gesundheitswesen (manchmal sind das sogar die Kostenträger), die die Verunglimpfung der Medizin als Marketing-Instrument gebrauchen, um ihre „anderen“ Leistungen zu verkaufen. Davor müssen wir unsere Patientinnen und Patienten schützen.

Machen wir das Spiel nicht mehr mit. Verwenden wir einfach den Begriff „Schulmedizin“ nicht mehr.

Dr. med. Thomas Spindler

Hochgebirgsklinik Davos
Herman-Burchard-Strasse 1
CH-7265 Davos Wolfgang
thomas.spindler@hgk.ch

Dr. med. Katja Nemat

Kinderpneumologie und Allergologie am Kid
Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt (Kid)
Friedrichstraße 38-40 | 01067 Dresden
katja.nemat@kid-dresden.de

Kommentar der Schriftleitung

Liebe Leserinnen und Leser,

in Ergänzung zu dem hier publizierten Leserbrief würden wir als Editoren gerne kurz erläutern, mit welcher Semantik der Begriff Schulmedizin von uns in der letzten Ausgabe der „Pädiatrischen Allergologie in Klinik und Praxis“ verwendet wurde. Wir haben uns dabei an die seit vielen Jahren wohl am häufigsten verwendete Bedeutung des Begriffs gehalten. Dabei meint Schulmedizin die praktizierte Humanmedizin, die in Deutschland von einer universitären Einrichtung/Fakultät auf der Basis eines entsprechenden Curriculums und der staatlichen Approbationsordnung gelehrt und ausgebildet wird. Schulmedizinerinnen und Schul-

mediziner erhalten zum Abschluss die Approbation (staatlich) und ein Zeugnis der jeweiligen Universität. Das Universitätszeugnis enthält den Verweis auf den Hippokratischen Eid, den man in der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte wiederfindet und auf den man als Schulmedizinerin oder Schulmediziner quasi schwört. Im Unterschied dazu verstehen wir unter Komplementärmedizin diejenigen Behandlungsformen, die entweder zusätzlich zum Medizinstudium oder ohne diese in Deutschland in Abgrenzung zur Hochschulmedizin privat praktiziert werden können, z. B. die Homöopathie, die Traditionell Chinesische Medizin (TCM), die Akupunktur, die Naturheilkunde etc. Letztere werden in der Regel von

Nicht-Hochschulorganisationen (keine Schulmedizin) vermittelt und sind häufig mit dem Erhalt von Zertifikaten verknüpft.

Aus unserer Sicht gibt es noch andere Definitionen für den Begriff Schulmedizin, die aus den Geisteswissenschaften kommen. Das soll aber hier nicht vertieft werden. Gerne werden wir in den nächsten Ausgaben des eJournal die von den Kolleginnen und Kollegen angestoßene Diskussion mit einer weiteren Behandlung der Thematik fortführen.

Beste Grüße,
Ihre Armin Grübl und Albrecht Bufe
Editoren

DER PNEUMOLOGISCHE FALL

Rekurrierendes Krupp-Syndrom im Schulalter – kann das noch normal sein?

Katharina Schütz, Hannover; Sandra Süßmuth, Wedemark; Julia Carlens, Alexander Horke, Nicolaus Schwerk, Hannover

Ein 9-jähriges Mädchen hatte bis zum 6. Lebensjahr an einem permanenten, deutlich hörbaren, überwiegend inspiratorischen Stridor gelitten. Seitdem war der Stridor nur noch im Rahmen von Atemwegsinfekten und bei Belastung aufgetreten und mit der Zeit seltener geworden. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte gingen von einer Laryngomalazie aus. Aktuell hatte sich nun bei Lungenfunktionstests eine Obstruktion der großen Atemwege gezeigt, zudem litt das Mädchen an einem rekurrendem Krupp-Syndrom und wurde daher zur weiteren Diagnostik vorgestellt.

Anamnese

Ein 9-jähriges Mädchen wurde zur weiteren Abklärung eines rekurrenden Stridors sowie eines deutlich verminderten Peak-Flow-Werts mit plateauförmiger Deformierung der Fluss-Volumen-Kurve in der Lungenfunktion (Abb. 1) vorgestellt.

Das Kind wurde zum errechneten Termin geboren und fiel unmittelbar nach der Geburt durch einen Stridor auf. Dieser persistierte bis zu einem Alter von 6 Jahren, war überwiegend inspiratorisch, bei forcierter Atmung aber auch expiratorisch hörbar und nahm bei Atemwegsinfektionen an Intensität zu. Im ersten Lebensjahr bestanden außerdem Ernährungsschwierigkeiten bei regelrechtem Gedeihen, da das Kind nur kleine Portionen trinken konnte (bis zu 20 kleine Mahlzeiten pro Tag). Trotz Sistieren des kontinuierlichen Stridors im Alter von 6 Jahren trat dieser im weiteren Verlauf im Rahmen von Atemwegsinfekten und körperlicher Belastung regelmäßig auf. Diese Episoden nahmen jedoch in den folgenden Jahren an Frequenz und Intensität ab (in den letzten 12 Monaten vor der aktuellen Vorstellung 3 infektassoziierte Episoden). Eine stationäre Behandlung war nie erforderlich.

Aufgrund der Beschwerden erfolgten wiederholte Vorstellungen bei Ärztinnen und Ärzten für Kinder- und Jugendmedizin sowie Pneumologie. Hier wurde von einer Laryngomalazie und einem rekurrendem Krupp-Syndrom als Ursache der Symptomatik ausgegangen und auf weiterführende Diagnostik verzichtet.

Stationäre Diagnostik

Körperlicher Untersuchungsbefund

Guter Allgemeinzustand, kein Stridor in Ruhe, keine Dyspnoezeichen, Atemfrequenz 16/Minute, Sauerstoffsättigung bei Raumluft 100%. Körperlänge 140 cm (78. Perzentile), Körpergewicht 32,4 kg

(62. Perzentile). Unauffälliger HNO-Befund. Schilddrüse nicht vergrößert. Keine vergrößerten Lymphknoten tastbar, Lungen seitengleich belüftet, vesikuläres Atemgeräusch, keine Rasselgeräusche, kein Giemen oder Brummen. Restlicher Untersuchungsbefund ebenso unauffällig.

Spirometrie

Bei guter Mitarbeit zeigte sich eine deutliche Verminderung des Peak Expiratory Flow (PEF) mit plateauförmig konfigurierter Expirationskurve (Tafelbergphänomen) im Sinne einer fixierten Obstruktion der großen Atemwege ohne Zeichen einer peripheren Obstruktion oder einer restriktiven Ventilationsstörung (Abb. 1).

Abbildung 1. Spirometrie: deutliche Verminderung des Peak Expiratory Flow mit plateauförmig konfigurierter Expirationskurve

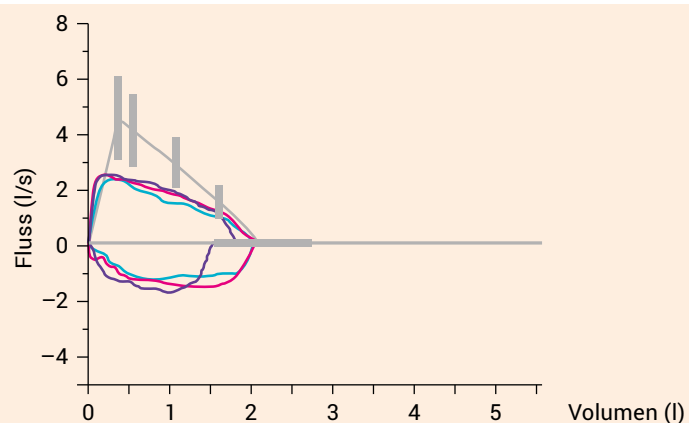


Abbildung 2. Röntgenbild des Thorax
(Pfeil: Trachea in Höhe des Abgangs der 3. Rippen eingengt; Fehlen des typischen Aortenknopfs)

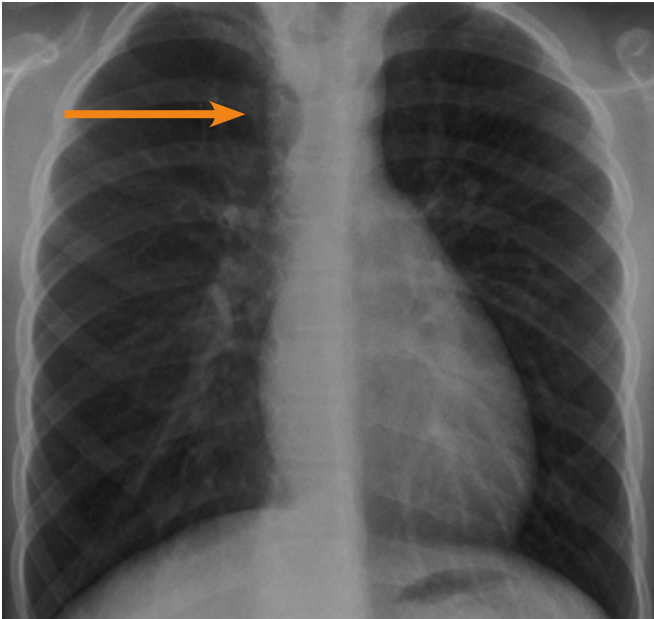


Abbildung 3. Bronchoskopie:
Kompression der Trachea um 25 % im unteren Drittel



Röntgenbild des Thorax

Herz und Mediastinum schlank. Keine akute kardiale Dekompensation. Beidseits kein Nachweis eines Ergusses oder einer Infiltration. Trachea in Höhe des Abgangs der 3. Rippen dorsal eingengt; der typische Aortenknopf fehlt in Höhe des linken oberen Mediastinums (Abb. 2).

Bronchoskopie in Spontanatmung

Kurzstreckige dynamische Stenose mit Pulsation im unteren Drittel der Trachea; Restlumen ca. 75%. Ansonsten unauffälliger Befund (Abb. 3).

Differenzialdiagnosen bei extratrachealer Kompression der Trachea:

- Gefäßanomalien
- Bronchogene Zyste
- Lymphknotenvergrößerung, z. B. Tbc, Morbus Hodgkin
- Angeborene Struma
- Fremdkörperbolus im Ösophagus
- Megaösophagus

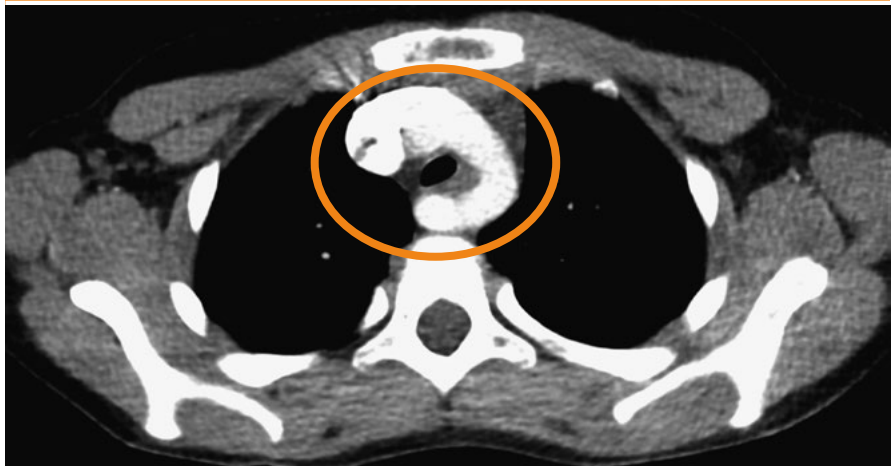
Echokardiografie

Doppelter Aortenbogen mit führendem und deszendierendem Bogen links; je seitengleicher Abgang der A. carotis und A. subclavia, kein Ductus-Shunt, keine Koarktation, übriger intrakardialer Befund unauffällig.

CT-Thorax mit Kontrastmittel

Doppelter Aortenbogen mit kräftigerem linkem Aortenbogen (12 mm versus 10 mm) und Gefäßabgängen der rechten A. carotis communis und A. subclavia aus dem jeweiligen Bogen. Engstelle von Trachea und Ösophagus durch die Ringbildung (Abb. 4).

Abbildung 4. Angio-CT mit KM sowie 3-D-Rekonstruktion mit Kontrastmittel:
Kompletter doppelter Aortenbogen mit Ringbildung und hierdurch Kompression von Trachea und Ösophagus



Symptome, die auf einen doppelten Aortenbogen/Gefäßanomalie hinweisen:

- I In- und expiratorischer Stridor, teilweise auch nur belastungs- und/oder infektabhängig
- I Dyspnoe
- I Rezidivierende pulmonale Infekte aufgrund poststenotischer Sekretretention
- I Rekurrendes Krupp-Syndrom über das Kleinkindalter hinaus
- I Reduzierte Belastbarkeit
- I Dysphagie, rezidivierende Aspirationen
- I Bolusereignisse

Der doppelte Aortenbogen

Pathophysiologie und Symptome

Aorta und die großen arteriellen Gefäße entstehen aus den paarig angelegten Kiemenbögen in der Embryonalphase. Bildet sich die rechte Aorta dann nicht wieder zurück, führt dies zur Anomalie des doppelten Aortenbogens. Dieser tritt hauptsächlich als isolierte Fehlbildung auf. Als Folge bilden zwei Aortenbögen einen vollständigen Ring, welcher zu Kompression von Trachea und Ösophagus in unterschiedlichem Ausmaß führen kann. Hierdurch ist die Entwicklung der Trachea gestört und sie ist in diesem Bereich im Sinne einer Malazie verändert. In den meisten Fällen findet sich ein größerer rechter Bogen hinter und ein kaliberschwächerer linker Bogen vor Trachea und Ösophagus. Beide Bögen vereinen sich zu einer Aorta descendens.

Über die Häufigkeit dieser Gefäßanomalie liegen nur wenige Daten vor. In einer Studie bei 33.202 pränatal untersuchten Schwangeren zeigte sich eine Inzidenz von 1,5 Kindern auf 10.000 [7]. Insgesamt wird der Anteil eines doppelten Aortenbogens auf 1–2% aller angeborenen

Herz- und Aortenmalformationen geschätzt [4, 9].

Folgende Symptome können isoliert oder in Kombination auftreten [1, 8]:

- I In- und/oder expiratorischer Stridor (häufig mit Zunahme der Symptome im Rahmen eines Infekts oder bei Belastung),
- I eingeschränkte Belastbarkeit,
- I Husten, Dyspnoe,
- I Dysphagie, Bolusereignisse.

Die Ausprägung der Symptome hängt von dem Ausmaß der Kompression ab, welche u.a. bei Zunahme des Herzzeitvolumens erhöht wird. Sie reicht vom akuten respiratorischen Versagen unmittelbar nach Geburt bis hin zu Zufallsbefunden bei völliger Symptombefreiheit [4, 8]. Die Mehrheit der Diagnosen wird bei symptomatischen Patienten vor dem 2. Lebensjahr gestellt [1, 4].

Operative Korrektur

Bei Kindern mit relevanten Beschwerden besteht eine klare Indikation für einen operativen Korrektureingriff. Dabei wird der kleiner angelegte Aortenbogen zunächst doppelt geklemmt und durchtrennt. Beide Gefäßenden werden dann zum Verschluss übernäht. Außerdem sollte immer zur besseren Eröffnung des Gefäßrings auch das Ductusbändchen (ehemals Ductus Botalli, welcher später zum fibrösen Gefäßband obliteriert) zwischen distalem Aortenbogen und Pulmonalarterie durchtrennt werden. Der operative Zugangsweg erfolgt fast immer über eine seitliche Thorakotomie auf der entsprechenden Seite. Nur bei seltenen anatomischen Varianten wird die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt, wobei dann der Brustkorb meist von vorne (mediane Sternotomie) eröffnet wird.

Die Herausforderung dieses Eingriffs besteht darin, die Gefäßdurchtrennung

sicher und ohne Blutung durchzuführen, da die betroffene Arterie meist sehr groß ist und die angrenzende Luft- und Speiseröhre durch die Enge (die ja behoben werden soll) sehr nah an dieses Gefäß gedrückt werden. Zudem erhöht sich bei einem großen zu unterbindenden Aortenbogen postoperativ der Systemwiderstand mit möglicher Gefahr einer kardialen Dekompensation.

Bei Kindern mit nur sehr milder oder gar ohne Symptomatik ist die Entscheidung zum Vorgehen deutlich schwieriger.

Studienergebnisse

Es gibt nur wenige Studien zu Langzeitverläufen von Kindern mit Gefäßmalformationen und dadurch bedingten Kompressionen der Atemwege. In einer Studie wurden 81 Kinder (Altersmedian 5 Monate) mit doppeltem Aortenbogen beschrieben. 91% zeigten respiratorische Symptome, davon 77% einen Stridor. Über das Ausmaß der Symptome wurden jedoch keine konkreten Aussagen gemacht. Von den operierten Kindern zeigten 6 Monate nach operativer Korrektur noch 54% respiratorische Symptome, hiervon 34% einen Stridor [1].

Eine weitere retrospektive Studie mit 51 Kindern (von denen bei 44 eine operative Korrektur erfolgte) beschreibt bei den operierten Kindern nach 2 Jahren noch 30 symptomatische Patienten. In wie vielen Fällen eine postoperative Besserung der Symptomatik erzielt werden konnte, wird hier nicht klar beschrieben. Nach 10 Jahren waren noch 26 von 36 Patienten symptomatisch mit dem Hauptsymptom eines Stridors. In dieser Studie entschieden sich 7 asymptomatische Patienten gegen eine Operation. Hiervon wurden im Verlauf 2 Kinder symptomatisch. Die Autorinnen und Autoren dieser Studie kommen zu dem Fazit, dass der Verzicht

auf eine Operation bei nur milder Symptomatik gerechtfertigt scheint und ein wesentlicher Anteil der operierten Kinder trotz Operation noch Symptome beibehält [4].

Im Gegensatz hierzu steht eine weitere Studie mit 183 Patienten mit Gefäßmalformationen und dadurch bedingter Kompression von Trachea und Ösophagus. Hier wird von einer Symptomfreiheit bei 75% der operierten Patienten bereits ein Jahr postoperativ berichtet [6].

Die hier aufgeführte Literatur zeigt zum einen, dass auch nach erfolgter Korrektur-Operation ähnliche oder gleiche Symptome fortbestehen können, vermutlich aufgrund der persistierenden Tracheomalazie. Zum anderen gibt es keine Hilfestellung zum Verfahren bei Kindern mit keinen oder nur milden Symptomen.

Erwachsenenalter

Es existieren nur einzelne Fallberichte von Erwachsenen. Diese waren bereits seit früher Kindheit symptomatisch und bis ins Erwachsenenalter nicht oder fehldiagnostiziert worden [2, 3, 5].

Langzeitberichte zum klinischen Verlauf nicht operierter Kinder mit doppeltem Aortenbogen lassen sich zum aktuellen Zeitpunkt in der Literatur nicht finden. Argumente für eine frühe Operation sind hauptsächlich die zu erwartende zunehmende Entwicklungsbehinderung des Trachealwachstums im Bereich der fixierten Ringbildung. Diese kann einerseits zu einer verminderten Belastbarkeit führen und andererseits zu einer eingeschränkten mukoziliären Clearance mit folgender Sekretretention, rezidivierenden Infektionen und der Entwicklung von Bronchiektasen. Eine persistierende Ösophagusstenose kann außerdem

zu einer Dysphagie mit Gedeihstörung führen, sowie durch rezidivierende Aspirationen die pulmonale Situation verschlechtern.

Therapieentscheidung bei unserer Patientin

Zusammen mit unseren Fachärztinnen und Fachärzten für Kinderkardiologie sowie Kinderherzchirurgie wurde der Patientin aufgrund der persistierenden extrathorakalen Stenose mit Belastungseinschränkung sowie rezidivierenden Infektexazerbationen zu einer operativen Korrektur geraten. Nach ausführlicher Beratung hat sich die Familie aufgrund der deutlichen Besserung der Symptomatik in den vorangegangenen Jahren vorerst gegen eine Operation entschieden. Sollte es in den nächsten Jahren zu einer Zunahme der Symptome kommen, wird die Entscheidung erneut diskutiert werden.

Zusammenfassung

- Ein rekurrendes Krupp-Syndrom über das Kleinkindalter hinaus kann als einziges Symptom einer Gefäßmalformation auftreten und sollte weiter abgeklärt werden.
- Eine deutliche Verminderung des Peak Expiratory Flow mit plateauförmig konfigurierter Expirationskurve (Tafelbergphänomen) in der Spirometrie ist Zeichen einer fixierten intrathorakalen Stenose und muss weiter abgeklärt werden.
- Langzeitstudien zu Verläufen bei Vorliegen eines doppelten Aortenbogens sowohl nach operativer Korrektur als auch bei abwartendem Verhalten ohne Operation sind dringend notwendig, um die Patientinnen und Patienten ausreichend gut beraten zu können.

Katharina Schütz
Julia Carlens
Nicolaus Schwerk

Klinik für Pädiatrische Pneumologie,
Allergologie und Neonatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1 | 30625 Hannover
schwerk.nicolaus@mh-hannover.de

Sandra Süßmuth

Praxis für Kinder und Jugendmedizin,
Kinderpneumologie
Wedemark

Alexander Horke

Abteilung für Herz-Thorax Chirurgie,
Chirurgie für angeborene Herzfehler
Medizinische Hochschule Hannover

Literatur:

- 1 Alsenaidi K, Gurofsky R, Karamlou T, Williams WG, McCrindle BW. Management and Outcomes of Double Aortic Arch in 81 Patients. *Pediatrics* 2006; 118(5): e1336–41
- 2 Brockes C, Vogt PR, Roth TB, Turina J. Double Aortic Arch: Diagnosis Missed for 29 Years. *Vasa* 2000; 29(1): 77–9
- 3 Calabrese C, Corcione N, Di Spirito V et al. Recurrent Respiratory Infections Caused by a Double Aortic Arch: The Diagnostic Role of Spirometry. *Respir Med Case Rep* 2013; 8: 47–50.
- 4 Depypere A, Proesmans M, Cools B et al. The Long-Term Outcome of an Isolated Vascular Ring – A Single-Center Experience. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(12): 2028–2034
- 5 Noguchi K, Hori D, Nomura Y, Tanaka H. Double Aortic Arch in an Adult. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(6): 900–2
- 6 Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW, Brown JW. Follow-up of surgical correction of aortic arch anomalies causing tracheoesophageal compression: a 38-year single institution experience. *J Pediatr Surg* 2009; 44(7): 1328–32
- 7 Vigneswaren TV, Jabak S, Syngelaki A et al. Prenatal Incidence of Isolated Right Aortic Arch and Double Aortic Arch. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 16: 1–6
- 8 Wilmott R, Bush A, Deterding R et al. Disorders of the Respiratory Tract in Children. Kendig & Chernick. 8th ed. Elsevier: 2012
- 9 Yang Y, Jin X, Pan Z, Li Y, Wu C. Diagnosis and surgical repair of congenital double aortic arch in infant. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14(1): 160

FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

Wirtschaftliche Aspekte der Verordnung

Katja Nemat, Dresden

Frage: Durch die Änderung der Arzneimittelpreisverordnung wurden Magistralrezepturen zum Teil deutlich teurer. Sind sie noch wirtschaftlich zu verordnen?

Dr. med. Katja Nemat antwortet: Der Abgabepreis von rezeptpflichtigen Arzneimitteln und damit auch das Honorar des Apothekers richten sich nach gesetzlichen Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Bei Fertigarzneimitteln wird der sogenannte Apothekenverkaufspreis (AVP) im Wesentlichen durch den Apothekeneinkaufspreis (AEP) und den Apothekenzuschlag (3% auf den AEP zuzüglich 8,35 € plus 21 Cent zur Förderung der Sicherstellung des Notdienstes) bestimmt. Der AVP für Fertigpräparate ist für verordnende Ärztinnen und Ärzte in den gängigen Arzneimittel-Datenbanken (z. B. ifap praxisCENTER®) abrufbar – in der Regel während der Ausstellung des Rezeptes – und die Kosten der Verordnungen können so in die Praxisdokumentation integriert werden und sind somit für Ärztinnen und Ärzte jederzeit transparent.

Anders verhält es sich bei der Verordnung von Rezepturen, welche in der Praxis für Kinder- und Jugendmedizin am häufigsten bei der Indikation Atopische Dermatitis zur Basistherapie mit wirkstofffreien Externa rezeptiert werden. Die Zusammensetzung des Preises von selbst hergestellten Magistralrezepturen durch die Apotheke unterliegt prinzipiell denselben gesetzlichen Vorgaben der AMPreisV. Allerdings berechnet sich der AEP für eine Magistralrezeptur durch die Kosten für die „Zutaten“ (Wirkstoff, Grundlage, Hilfsstoffe) und Gefäß/ Kruke. Hierauf er-

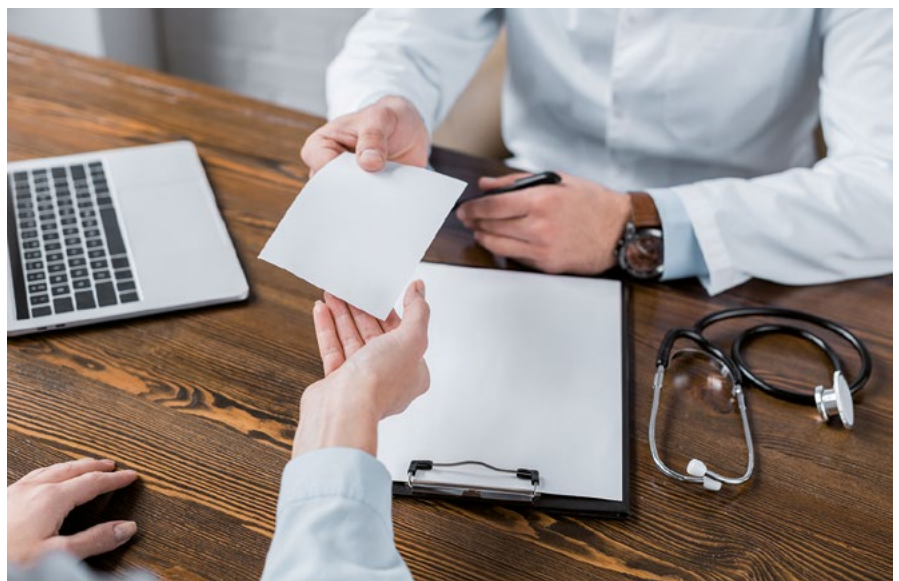
hält die Apotheke nach § 5 der AMPreisV einen Festzuschlag von 90%. Zusätzlich wird ein Rezepturzuschlag für die Herstellung (quasi als Arbeitspreis) berechnet – dieser wurde im Arzneimittelversorgungs-Stärkungsgesetz (AMVSG) von 2017 um 1,00 € auf insgesamt 6,00 € bei der Anfertigung von Externa bis 200 g erhöht. Für jede über die Grundmenge hinausgehende kleinere bis gleich große Menge erhöht sich der Rezepturzuschlag um jeweils 50%, liegt also bei einer Externamenge von 400 g bei 9,00 €.

Weiterhin wurde im AMVSG das sogenannte Fixentgelt von 8,35 € auch für Rezepturen eingeführt. Ziel war es, den Arbeits- und Dokumentationsaufwand auszugleichen, den die Apotheke bei

der Herstellung von Magistralrezepturen hat. Diesen hatte die Novelle der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) 2012 mit Einführung der Plausibilitätsprüfung für Rezepturen und schriftlichem Herstellungsprotokoll deutlich intensiviert.

Sowohl bei Fertigarzneimittel als auch Magistralrezeptur kommt noch die jeweils geltende Umsatzsteuer hinzu. Auf der Website der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA) sind [↗ Beispielrechnungen](#) für den AVP bei Fertigarzneimitteln und Rezepturen aufgeführt.

Tatsächlich können nach den aktuellen Taxierungsbestimmungen die Kosten für eine geprüfte Magistralrezeptur – wie



z.B. die hochwertige W/O-Absorptions-salbe nach Wolf/Höger – bei ca. 30,00 € für je 100 g liegen.

Verordnet man eine Individualrezeptur und ist einer der Inhaltsstoffe ein Medizinprodukt oder Kosmetikum, kann sich ein solcher Preis aufgrund apothekenbetriebsrechtlicher Bestimmungen allerdings noch vervielfachen (weswegen ich die Verordnung solcher – teilweise von Firmen in Informationsblättern veröffentlichten – nicht standardisierten Individualrezepturen als nicht wirtschaftlich ablehnen würde).

Deutlich geringer liegen die Kosten für sogenannte Abfüllungen (welche formal auch Herstellungsvorgänge sind) sowie gängige Defekturarzneimittel, welche nach validierten Herstellungsvorschriften z.B. aus dem NRF im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs im Voraus in abgabefertigen Packungen hergestellt werden können.

Es lohnt sich für Kinder- und Jugendarztpraxen, bei den Apotheken, in welchen Familien häufig Verordnungen einlösen, nachzufragen, welcher AVP für gängige Basisexterna angeboten werden kann und welche insbesondere als Abfüllung oder Defektur vorrätig oder schnell erhältlich sind. In drei von uns befragten Apotheken wurden für Basiscreme DAC, Wollwachsalkoholcreme DAB und Linimentum aquosum N (NRF S.39) 100 g-Preise von ca. 4,50 bis 5,50 € genannt, für Kühsalbe DAB zwischen 8,00 und 9,00 € und für hydrophobe Basiscreme etwa 12,00 bis 13,00 €. Standardisierte Rezepturen mit Olivenöl oder die Milchsäure-Creme 0,4% SR lagen preislich zwischen 20,50 € und 24,50 € je 100 g. Im Vergleich mit anderen, für Kinder bis 12 Jahre verordnungsfähigen apothekenpflichtigen Fertigarzneimitteln zur Basistherapie bei Atopischer Dermatitis liegen damit nur wenige der von uns angefragten Externa preislich etwas

höher, die anderen Rezepturen teilweise gleich oder niedriger.

Fazit. Insgesamt ist die Verordnung von Rezepturen zur Basistherapie damit auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten zu rechtfertigen und insbesondere für Kinder mit mittelschwerer bis schwerer Atopischer Dermatitis, die eine individuell angepasste Externatherapie benötigen, medizinisch überaus sinnvoll. Ich denke, das Hauptproblem für uns als verordnende Ärztinnen und Ärzte ist die Intransparenz der Arzneimittelkosten, die wir verursachen. Ich empfehle daher die Klärung dieser Frage im Gespräch mit den örtlichen Apotheken. Unsere Anfragen wurden zumindest wohlwollend aufgenommen und beantwortet.

Dr. med. Katja Nemat

Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt (Kid)
Friedrichstraße 38/40 | 01067 Dresden
katja.nemat@kid-dresden.de

SERIE QUARTHEFT: AKTUELLE FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

Muss der Effekt der SIT überprüft werden?

Michael Gerstlauer, Augsburg

Frage: Ich habe eine Frage zur Testung am Ende der SIT. Müssen wir in der Praxis nach der 3-jährigen Hyposensibilisierung mittels Hauttest untersuchen, ob wir die Therapie beenden können?

Dr. med. Michael Gerstlauer antwortet: Laut Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen [1] sollte die Dauer der Spezifischen Immuntherapie (SIT) bei Atemwegsallergien unabhängig vom Applikationsweg mindestens 3 Jahre betragen.

Für Patienten, aber auch Behandler, stellt sich oft die Frage, ob und wie man den Erfolg der SIT möglichst einfach objektivieren kann. Daraus möchte man ableiten, ob die Therapie nach der Mindestzeit von 3 Jahren beendet werden kann oder ob sie noch für 1 oder 2 Jahre weiter fortgeführt werden sollte.

In klinischen Studien wurde zum Nachweis der immunologischen Effekte einer SIT neben Parametern wie der Konzentration von allergenspezifischem IgG4 oft auch die Reaktivität im Haut-Prick-Test angeführt. Es zeigten sich in diesen Studien [2, 3] für die gesamte Studienpopulation der behandelten



Patienten meist deutliche Rückgänge der Quaddelgröße nach erfolgreicher SIT. Allerdings gilt dies nur für die gesamte Gruppe und ist nicht ohne Weiteres auf das einzelne Individuum zu übertragen.

Zusätzlich findet sich auch nach intensiver Literaturrecherche keine Arbeit, die klinische Erfolgsparameter wie Reduktion des Symptom-Scores oder des Medikamentenverbrauchs – was eigentlich das Ziel der Therapie ist – kausal mit der

Reduktion der allergenspezifischen Hautreaktivität verbindet.

Zudem erfolgte die Dokumentation der Quaddeln im Rahmen klinischer Studien sehr anspruchsvoll (oft abgepauste Fläche in mm² und damit in der Praxis kaum durchführbar. Die Vergleichbarkeit der Testung über einen Zeitraum von 3 Jahren wird zusätzlich durch evtl. unterschiedliche Qualitäten der Testextrakte, Alter der Kinder, Hautareal und Gewicht [3, 4] beeinflusst.

Der Prick vor Beginn einer SIT und nach 3 Jahren eignet sich also nicht als Erfolgskontrolle und ist damit aus diesem Grund nicht erforderlich.

Auch andere immunologische Parameter, wie das spezifische IgG4, haben sich für den Einzelnen nicht als zuverlässige prognostische Größen etablieren können. Dies gilt auch für die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum. Der Erfolg der SIT und damit das geplante Ende

ergeben sich ausschließlich aus dem klinischen Ansprechen mit Reduktion der Beschwerden und Rückgang der erforderlichen, symptomatischen Medikation.

Wenn wir als Ärztinnen und Ärzte nah an unseren Patientinnen und Patienten sind, sehen wir die Besserung der Beschwerden bei Aeroallergenen im Laufe des ersten Therapiejahres und können guten Gewissens bei stabilem Verlauf eine ohne große Pausen über 3 Jahre durchgeführte Therapie ohne weitere Testung beenden.

Dr. med. Michael Gerstlauer

Klinikum Augsburg,
Klinik für Kinder und Jugendliche
Stenglinstr. 2 | 86156 Augsburg
michael.gerstlauer@uk-augsburg.de

Literatur

- 1 Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P et al. Die (allergen-)spezifische Immuntherapie 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). *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319
- 2 Tlachi-Corona L, Caballero-Lopez CG, Lopez-Garcia AI, Papaqui-Tapia S, Arana-Munoz O, Carcano-Perez MS, et al. [Correlation between the magnitude of skin prick test reactivity and pollen-specific serum IgE levels in patients with respiratory allergy]. *Revista alergica Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico: 1993)* 2014; 61(1): 3–8
- 3 Wang J, Huang Y, Zhang XL, Huang X, Xu XW, Liang FM. [An analysis of skin prick test reactivity to dust mite in overweight and normal weight children with allergic asthma before and after specific immunotherapy]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics* 2016; 18(4): 329–34
- 4 Schoos AM, Chawes BL, Folsgaard NV, Samandari N, Bonnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy* 2015; 70(1): 41–8



Das „Quartheft“ erscheint viermal jährlich mit Unterstützung der Firma [ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG](#), Hermann-Körner-Straße 52, 21465 Reinbek. Die Schriftleiter Prof. Dr. med. Matthias Kopp (Bern) und Dr. med. Michael Gerstlauer (Augsburg) sowie ein Kreis von anerkannten Expertinnen und Experten beantworten die praxisrelevanten Fragen. Die Antworten sind, soweit möglich, evidenzbasiert. Da es zu vielen Fragen rund um die SIT jedoch nach wie vor keine ausreichenden Studiendaten gibt, spielt auch die Erfahrung der Experten eine große Rolle. Eine rechtsverbindliche Empfehlung kann daher durch die Antworten nicht offeriert werden.

Die Firma ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG bietet interessierten Ärzten an, das aktuelle Quartheft kostenfrei zu bestellen. Bitte schreiben Sie hierfür eine E-Mail mit Ihren Adressdaten unter dem Betreff „Quartheft“ an die folgende E-Mail-Adresse: info@allergopharma.com.

UMWELTMEDIZIN

Wieso sollte jedes Krankenhaus nachhaltig wirtschaften?

Edda Weimann, Gaißach und Kapstadt

Internationalen wissenschaftlichen Erkenntnissen zufolge befinden wir uns in einer Klimakrise mit aktiven und potenziell irreversiblen Klima-Kipppunkten als „point of no return“ für das Leben auf der Erde. Bislang weitgehend unbekannt ist dabei, dass der Gesundheitssektor 4,4% des weltweiten ökologischen Fußabdrucks ausmacht. Würde man den Gesundheitssektor als ein Land betrachten, wäre er der fünftgrößte Treibhausgas-Emitter der Welt, wozu auch die Krankenhäuser deutlich beitragen [7]. Dabei wirkt sich der Klimawandel deutlich negativ auf die allgemeine Gesundheit aus. Strategien zur Reduktion der Emissionen im Bereich der Kliniken werden bisher kaum beachtet. Das internationale Netzwerk „Healthcare without Harm“ [32] hat daher das Ziel, bis 2030 klimaneutrale Gesundheitssysteme zu schaffen.

2030 – unser Zeitfenster

Basierend auf internationalen wissenschaftlichen Erkenntnissen des Weltklimarats befinden wir uns in einer Klimakrise mit aktiven irreversiblen Klima-Kipppunkten (u. a. Tundra-, Permafrost- und Treibeisrückgang in der Arktis, großflächige Zerstörung tropischer Regenwälder im Amazonasbecken oder Indonesien, großflächige Waldbrände in Sibirien und Australien) als „point of no return“ für das Leben auf Erden [9, 26]. Aufgrund internationaler Forschungsergebnisse, Publikationen des Weltklimarats und des Potsdam Institutes für Klimafolgenforschung (PIK) bleiben uns nur maximal 10 Jahre Zeit, um einen wesentlichen Wandel mit deutlicher Reduzierung unseres CO₂-Ausstoßes und Klimaneutralität zu erreichen [6]. Dabei ist in die Kalkulation mit einzubeziehen, dass es mehrere Jahre dauern würde, den CO₂-Gehalt in der Atmosphäre zu stabilisieren und dann zu reduzieren, selbst wenn man sofort jeglichen CO₂-Ausstoß vermeiden würde [1].

Auswirkungen der Klimakrise sind für die europäische Bevölkerung bereits jetzt deutlich spürbar [15]: In 2003 zum Beispiel hat die Hitzewelle 70.000 Tote

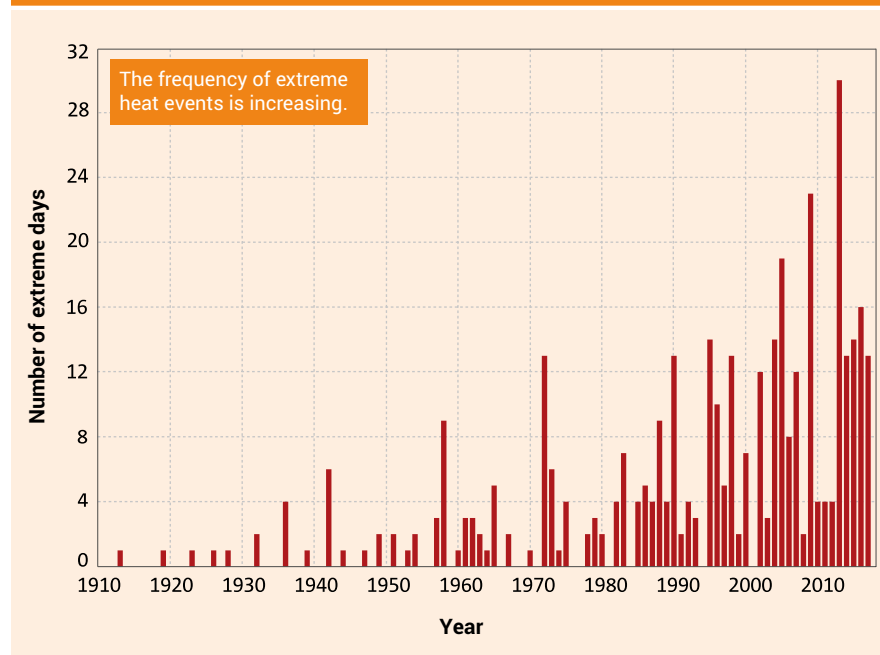
in Europa herbeigeführt [38]; eine Klimawandelfolge mit stark zunehmender Tendenz. Verschiedene Studien gehen von einem Anstieg zwischen 60.000 und 160.000 Toten im Jahr bis 2080 aus, wenn nicht entsprechende Maßnahmen ergriffen werden [22, 29, 35]. Dies hat ökonomische Folgen mit Gesundheitskosten von **➤ 150 Milliarden Euro**. Ebenfalls

nehmen die Zeitabstände zwischen extremen Hitzeperioden ab [2, 39].

Umweltschutz ist Klimaschutz ist Gesundheitsschutz

Den höchsten Anteil an den durch den Klimawandel bedingten Gesundheitsschäden hat die **Luftverschmutzung**, verur-

Abbildung 1. Auftreten von Hitzeperioden in den letzten 100 Jahren



Quelle [2]

sacht durch Feinstaub, Stickstoffdioxid und Ozon [8, 37]. 2012 sind in der EU etwa 403.000 Menschen vorzeitig an den Folgen der Luftverschmutzung gestorben [25]. Erste internationalen Studien weisen darauf hin, dass SARS-CoV-2-Infektionen möglicherweise häufiger bei Personen in stark verschmutzten Regionen, vermutlich auch mitbedingt durch eine Vorschädigung der Atemwege vorkommen können [10]. Ausgebrochen ist das Virus in der Provinz Wuhan, China, einer der an den stärksten verschmutzten Regionen weltweit. Durch eine Mutation eines Virus hat auf einem illegalen Wildtiermarkt ein Übertritt von Tieren auf den Menschen stattgefunden und dabei ist ein neues Virus entstanden, das sich durch Globalisierung und Flugverkehr schnell weltweit verbreitet hat. Frauen, Ältere, Raucher und sozioökonomisch benachteiligte Bevölkerungsschichten sind durch das Coronavirus besonders betroffen. „One health“ and „Planetary Health“ haben sich zum Ziel gesetzt, eine gesunde Balance zwischen Menschen, Tieren, der Umwelt, unserer Gesundheit und der unseres Planeten wiederherzustellen [13, 17].

Die Coronavirus-Pandemie hat zu einem fast weltweiten Lockdown mit einer deutlichen Reduzierung fossiler Brennstoffe mit positiven Auswirkungen für die Umwelt geführt [40]. In China, Europa und Nordamerika hat dies zu einem deutlichen, aber leider nur vorübergehenden Rückgang der industrie- und verkehrsbedingten Emissionen geführt, die aufgrund fossiler Energieträger entstehen. Allerdings entsprechen diese temporären Reduktionen bei Weitem nicht den vom IPCC geforderten und notwendig erachteten. Neben der 35-%igen Reduzierung der Feinstaubbelastung ist zudem die Stickstoffdioxid-Verschmutzung durchschnittlich in Nordchina um 40%, in Westeuropa um 20% und in den Ver-

einigten Staaten um 38% während des Corona-Lockdowns gesunken ist [41]. Mit dem Ende des Corona-Lockdowns und der Wiederaufnahme des regulären Straßenverkehrs sowie der industriellen Tätigkeit Anfang Juni 2020 befindet sich die Luftverschmutzung dagegen wieder auf dem Niveau der Vor-Corona-Zeit [18]. Dies veranschaulicht, dass mit dem notwendigen politischen Willen jederzeit positive Maßnahmen für die notwendige Verbesserung der Umweltbedingungen und der Klimabilanz erreicht werden können.

Kliniken tragen deutlich zu CO₂-Emissionen bei

Bislang weitgehend unbekannt ist dabei, dass der Gesundheitssektor weltweit der fünfgrößte Treibhausgasproduzent ist, wobei die Krankenhäuser mit 13% dazu beitragen [7]. In Europa erzeugt das deutsche und schweizerische Gesundheitssystem die meisten Emissionen [32].

Seit 2003 engagiert sich **Healthcare without harm** in Europa, nachhaltige Praktiken im Europäischen Gesundheitssystem einzuführen und im täglichen Handeln durch Transformation zu etablieren. Weltweit sind in diesem Netzwerk 53 Länder vertreten. Der Grundgedanke ärztlichen Handelns ist zu heilen und keinen Schaden zuzufügen. Aber die jetzige Art des Handelns hat negative Auswirkungen auf unsere Umwelt durch Freisetzen von Emissionen, Wasser und Luftverschmutzung und Abfallerzeugung. Dies trägt maßgeblich zum Klimawandel bei, was wiederum negative Auswirkungen auf die Volksgesundheit hat. Dies widerspricht dem medizinischen Anspruch, durch sein Handeln zu helfen und keinen Schaden zu verursachen „Do no harm“ [30]. Darum werden Ärztinnen und Ärzte sowie Pflegekräfte aufgrund ihrer besonderen Verantwortung für Umwelt und

Klima aufgerufen, dem Fortschreiten des Klimawandels durch entsprechende Aktionen entgegenzuwirken. Kinder und ältere Leute sind aufgrund ihres Risikoprofils (Hitze, Herz-Kreislaufkrankungen, Infektionen, Lungenerkrankungen) vom Klimawandel in besonderem Maße betroffen.

Ziel des internationalen Netzwerks „Healthcare without harm“ (HCWH) ist es, die Emissionen des Gesundheitssektors zu senken und bis 2030 klimaneutral zu werden [7]. Zudem sollen die Gesundheitssysteme besser auf die gesundheitlichen Folgen des Klimawandels vorbereitet werden [34]. Bislang haben hingegen Strategien zur Reduzierung der Emissionen aus dem Krankenhaussektor in Deutschland wenig Aufmerksamkeit erfahren [4].

Aktionsschwerpunkte der HCWH

Da die Klimakrise ein multifaktorielles Problem ist und vielfache Lösungsansätze [7] erfordert, hat die HCWH die im Folgenden beschriebenen Aktionsschwerpunkte gesetzt (Abb. 2) [4, 31].

Beschaffung

Der Gesundheitssektor in der EU ist ein Großeinkäufer von Produkten und Dienstleistungen mit einem hohen CO₂-Ausstoß. Außerdem werden Luft, Wasser und Boden durch Abgase, Schadstoffe und Abfälle verschmutzt. Bei den Beschaffungen wird meist nur der Kostenfaktor berücksichtigt – der billigste Anbieter wird beauftragt –, ohne die sekundären Folgen und den gesamten CO₂-Fußabdruck in Betracht zu ziehen. Einige **Gesundheitsministerien** (z. B. Niederlande, Westkap/Südafrika, Schweden) haben daher Richtlinien für nachhaltige Beschaffung („Green-sustainable procurement“) festgelegt [16].

Abbildung 2. Die verschiedenen Aktionspfeiler eines nachhaltigen Krankenhauses



copyright E. Weimann

Pharmazeutische und medizinische Schutzprodukte

Die pharmazeutische Industrie ist nach den Krankenhäusern der zweitgrößte Umweltverschmutzer innerhalb des Gesundheitssektors [32]. Neben CO₂-intensiven Aktivitäten kommt der Wasser- und Energieverbrauch und die Abfallerzeugung hinzu. Das EU-Gesundheitssystem könnte aufgrund seiner Größe auf die Pharmaindustrie einwirken, nachhaltig zu produzieren. Auch bei der Verpackung von Medikamenten und medizinischen Schutzprodukten besteht Verbesserungsbedarf für mehr Nachhaltigkeit und weniger Verpackung. Zum anderen können Ärztinnen und Ärzte dazu beitragen, dass keine unnötigen Medikamente verordnet werden [16].

Die Globalisierung hat zudem dazu geführt, dass Schutzmaterialien und Medikamente fast nur noch in China bzw. Indien hergestellt werden. Dies führt neben Lieferengpässen bei Pandemien zu einem hohen CO₂-Fußabdruck dieser Produkte sowohl durch den langen Transportweg als auch der vorherrschenden Energieerzeugung durch umweltschädliche Kohlekraftwerke in diesen Ländern.

Energie und Gebäude

Krankenhäuser und medizinische Abläufe haben einen hohen Energieverbrauch. Durch die Nutzung von Benzin, Gas, Kohle und Diesel entstehen große Mengen an CO₂, Methan und Stickstoffdioxid. Kohlekraftwerke in der EU verursachen jährlich rund 18.200 vorzeitige Todesfälle mit

resultierenden Gesundheitskosten von 42,8 Milliarden € [5]. Der Gesundheitssektor hat neben der medizinischen auch eine ethische Verpflichtung, eine schnelle Transition zu erneuerbaren Energien durchzuführen.

Transport

Der meist fossil betriebene Transport von Patienten und Personal belastet die Umwelt, sodass ein Übergang zu klimaverträglichen Alternativen notwendig ist. Pro gefahrenen Meile reduzieren Dieselfahrzeuge aufgrund ihrer Emissionen die Lebenszeit von Passanten um 12 Minuten [1]. Infolge der Software, die VW zur Vertuschung der tatsächlichen Stickstoffmonoxid-Emissionen in Dieselpkw eingebaut hat, sind jahrelang deutlich höhere Emissionen entstanden als erlaubt. Die dadurch in Deutschland entstandenen Emissionen führten einer Studie zufolge zu 1200 vorzeitigen Todesfällen in Europa [21]. Dies entspricht 13.000 verlorenen Lebensjahren und Kosten in Höhe von 1,9 Milliarden € für Folgeerkrankungen und Todesfälle.

Ernährung

Die Landwirtschaft in Europa verursacht in der Gesamtkette vom Anbau bis zur Verarbeitung 15% der Schadstoffemissionen. Nahrungsabfälle haben einen wesentlichen Anteil daran, da hierbei alle Ressourcen von Anfang bis Ende verschwendet werden. In Europa werden jährlich 100 Millionen Tonnen Nahrung weggeworfen [27]. Damit wird die Nahrungsmittelverschwendung zum drittgrößten Emittent. Eine Verringerung der Nahrungsabfälle und die Reduzierung des Fleischkonsums auf maximal 300 bis 600 g pro Woche/Person [3] würden erheblich zum Klimaschutz beitragen. Die geringere Menge von Klimagasen und der verringerte Fleischkonsum würden weniger Lungenerkrankungen, Kreislauferkrankungen und Krebs verursachen [28, 36].

Immer noch sind gesunde und nachhaltige Mahlzeiten für Patientinnen und Patienten und Angestellte in Krankenhäusern eher eine Seltenheit. Denn aufgrund der derzeitigen Rahmenbedingungen müssen Krankenhausessen hauptsächlich kostengünstig sein. Dies hat zur Folge, dass **➤ Mahlzeiten im Krankenhaus** eine mindere Qualität und einen geringen Nährgehalt haben. In vielen Fällen wird das Fleisch aus Massentierhaltungen mit schlechten Bedingungen für Tiere bezogen und kommt meist nicht von lokalen Anbietern [43]. Für einige Krankenhausketten werden Mahlzeiten nicht mehr vor Ort, sondern in anderen Bundesländern oder im Ausland produziert und täglich in die jeweiligen Kliniken transportiert – mit einem entsprechend hohen CO₂-Fußabdruck. Dies gilt es zu ändern. Dieses Thema bildet sich auch in Patientenbefragungen ab: In krankenhausesinternen Befragungen bemängeln Patientinnen und Patienten häufig die Essensqualität.

Abfall

Im Gesundheitssektor fallen multiple Abfälle an wie Papier, Plastik, Metalle, Elektronik, Chemikalien, Arzneimittel etc. Viele Abfälle aus Krankenhäusern landen immer noch auf Müllhalden oder werden umweltbelastend verbrannt. Andere Abfälle sind Problemabfälle (z. B. Laborabfälle) und müssen gesondert entsorgt werden, um negative Auswirkungen für die Umwelt und Menschen zu minimieren. Ein effizienteres Abfallmanagement durch Recycling, Kompostierung von Nahrungsabfällen, Verringerung von toxischem Abfall und ein verminderter Plastikverbrauch kann durch entsprechende Gesetze gesteuert werden (z. B. Abfallkreislauf). 75–90% der Abfälle in Krankenhäusern und Arztpraxen sind mit normalem Haushaltsmüll vergleichbar und könnten vermieden werden, z. B. als „Zero waste“-Ansatz. Ziel ist es, dass keine oder nur geringe Abfälle entstehen

und Gegenstände wiederverwendet und repariert werden, sogenannte „circular economy“, [20].

Wasser

Die Verfügbarkeit von Trinkwasser wird durchzunehmende Dürre- und Hitzeperioden in Europa und weltweit reduziert [24]. In Deutschland leiden besonders die östlich gelegenen Bundesländer unter Wassermangel und Dürreperioden. Zudem wird im Gesundheitssektor und in Krankenhäusern viel Wasser durch Reinigung, Waschen, Ernährung und medizinische Therapien (Dialyse) verbraucht. Die konsequente Reduzierung des Wasserverbrauchs spart Energie und wirkt dem Wassermangel entgegen. Die letzte Dürreperiode im Westkap in Südafrika von 2015 bis 2018 hatte zur Folge, dass neben der Bevölkerung auch Krankenhäuser und Universitätskliniken nur noch mit einem minimalen Wasserverbrauch (< 50 l/Person/Tag) auskommen mussten [33].

Chemikalien

Die Reduzierung und Substitution schädlicher Chemikalien wird vorangetrieben. Ein Beispiel hierfür ist das internationale Verbot von Quecksilber in medizinischen Geräten. Ein weiteres positives Beispiel ist das weltweite Verbot von FCKWs in Medizinprodukten. Daneben verursachen Narkosegase wie Lachgas, Sevofluran, Isoflurane und Desfluran einen hohen CO₂-Ausstoß. Eine Stunde Allgemeinanästhesie mit dem klimaschädlichen Desfluran entspricht einer Fahrstrecke von 375–750 km mit dem Auto [23]. Aufklärung, Recycling von Gasen, Umstellung – sofern möglich – auf intravenöse Anästhesie sind nur einige Maßnahmen, die die Umweltbilanz verbessern.

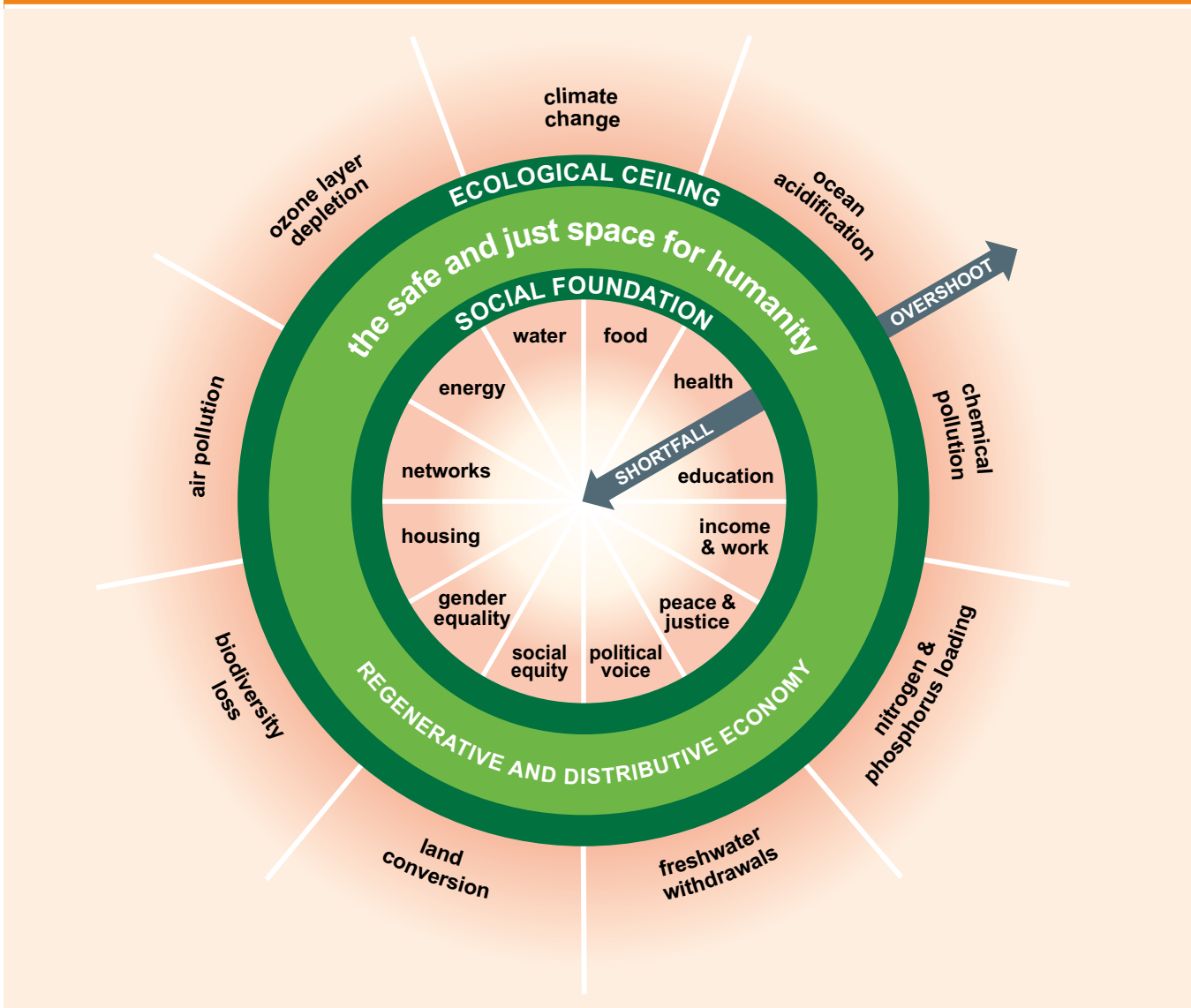
Leadership

Perspektivisch soll der Gesundheitssektor eine Führungsrolle in den Bereichen Nachhaltigkeit und klimaneutraler Wirt-

schaft übernehmen. Seit dem Pariser Klimaabkommen gibt es z. B. in Krankenhäusern des National Health Systems (NHS) in Großbritannien, aber auch in Schweden und den Niederlanden Nachhaltigkeitsmanager und Nachhaltigkeitsabteilungen. Diese haben die Aufgabe, Nachhaltigkeitsziele für die jeweilige Klinik zu formulieren und durch entsprechende Projekte zu implementieren. Das britische Gesundheitssystem NHS hat sich zum Ziel gesetzt, bis 2030 klimaneutral zu werden [12]. Dazu werden landesweit in allen NHS-Kliniken Konzepte implementiert, die die benannten Aktionsbereiche umfassen. Dazu gehört auch, dass Organisationen und Versicherungen im Gesundheitssektor nicht mehr in fossile Brennstoffe investieren („divestment“), Krankenhäuser und pharmazeutische Unternehmen auf erneuerbare Energien umgestellt werden und generell weniger das Flugzeug und das Auto genutzt wird [12].

Eine Möglichkeit, dies zu realisieren, besteht in der Anwendung des Doughnut-Modells (Abb. 3), eines neuen Wirtschaftsmodells, das die Transformation zur Klimaneutralität unterstützt. Dieses Modell ist von Kate Raworth an der Universität von Oxford entwickelt worden [11]. Es beschreibt die derzeitige Imbalance zwischen übermäßig genutzten natürlichen Ressourcen mit den resultierenden Auswirkungen wie Übersäuerung unserer Ozeane, Verlust von Biodiversität und Luftverschmutzung auf der einen Seite und einer unzureichenden sozialen Grundlage unserer Gesellschaft auf der anderen Seite. Daher werden bei wirtschaftlichen Entscheidungen sowohl soziale Faktoren, Gesundheitsindikatoren als auch multiple ökologische Faktoren mit in Betracht gezogen. Obwohl dieses Modell noch relativ neu ist, findet es bereits in vielen Bereichen Anwendung [11, 19, 42].

Abbildung 3. Das von Kate Raworth entwickelte Wirtschaftsmodell, das eine nachhaltige und gesundheitsverträgliche Wirtschaft ermöglicht



Quelle: [11]

Konkrete Projekte

Im Herbst 2019 fand der 1. Europäische „Healthcare Climate Summit“ statt, bei dem ein Fahrplan für ein klimaneutrales europäisches Gesundheitssystem erarbeitet wurde. Um dies zu erreichen, bietet **HCWH** seinen Mitgliedern an, in Kollaboration mit anderen Krankenhäusern Nachhaltigkeitsprojekte durchzuführen. Krankenhäuser können Mitglied werden, wenn sie einen Antrag einreichen, aus

dem hervorgeht, welche Nachhaltigkeitsprojekte sie bereits durchgeführt haben und welche Klimaziele sie in Bezug auf die beschriebenen Aktionsfelder verfolgen.

Gemeinsam mit meinem Team führe ich verschiedene Projekte durch: Analyse und Ersatz durch umwelt- und anwendungsverträglichere Reinigungsmittel, Vermeidung von medizinischen und Gebrauchs- (u. a. Plastikflaschen, Plastik-

halme, Luftballons) und Einwegartikeln, Recycling von Papier, Plastik und Glas, Reduzierung von Nahrungsabfällen, Umstellung auf fleischlose Tage gemäß DGE-Empfehlung, Reduktion transportbedingter CO₂-Emissionen durch Einsatz von Elektrofahrzeugen, Nutzung von Photovoltaik, Reduktion des Wasser-, Papier- und Stromverbrauchs, nachhaltige Konferenzgestaltung, Nutzung der Bahn für Dienst- und Fortbildungsreisen, Vermeidung von Flugreisen etc.

Dies führt neben verminderten Verbrauchskosten und einem geringerem CO₂-Fußabdruck zu einer erhöhten Zufriedenheit der Mitarbeitenden durch Mitarbeiter-involvierende Projekte und einer größeren Identifikation mit dem Arbeitgeber. Diese Erfahrungen konnte ich in Kapstadt an der Universitätsklinik machen [4, 16]; ähnlich wurde dies auch für Europa in einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt berichtet [34].

Für das Gesundheitssystem in Deutschland gibt es vielfache Möglichkeiten, CO₂-Emissionen zu senken und zu einem

umweltverträglicheren Gesundheitssystem beizutragen. Verschiedene Organisationen wie die Deutsche Allianz **➤ Klimawandel und Gesundheit** (KLUG) bzw. **➤ Health for future** oder **➤ BUND** beschäftigen sich mit dieser Thematik. Krankenhäuser und die Mitarbeitenden werden aufgefordert, aktives Mitglied zu werden und zum Klimaschutz beizutragen.

Basierend auf den Ergebnissen führender internationaler Forschungsgruppen und des IPCC besteht akuter Handlungsbedarf, um Klimaneutralität der

Volkswirtschaft einschließlich des Gesundheitssektors vor 2030 zu erreichen, um eine lebenswerte Zukunft auf unserem Planeten für uns und nachfolgende Generationen sicherzustellen. Andernfalls machen wir in naher Zukunft durch unser Handeln unsere Erde unbewohnbar für Menschen [14].

Prof. Dr. med. Edda Weimann

Fachklinik Gaißach
Dorf 1 | 83674 Gaißach bei Bad Tölz
edda.weimann@drv-bayernsued.de

Referenzen

(Anmerkung: Hier sind die 16 wichtigsten Zitate genannt; das gesamte Verzeichnis ist **➤ hier** einzusehen)

- Berners-Lee M. The is no Planet B. A Handbook for the Make or Brake Years. Cambridge: Cambridge University Press; 2019
- Bureau of Meteorology, CSIRO. State of the climate 2018. © 2018 Commonwealth of Australia. ISBN: 978-1-925315-97-4 (**➤ <https://www.csiro.au/en/Contact>**)
- DGE. Vollwertige Ernährung. 10 Regeln der DGE. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. 2020
- Eckert N. Krankenhausmanagement: Tipps für mehr Klimaschutz. Dtsch Ärztebl 2020; 117(11): A-548
- Health and Environment. The unpaid health bill: How coal power plants make us sick [Internet]. Heal – Health and Environmental Alliance. 2013. Available from: **➤ <https://bit.ly/3iRvWDy>**
- IPCC. IPCC Report [Internet]. www.IPCC.org. 2018. Available from: **➤ www.IPCC.org**
- Karliner J, Slotterback S, Boyd R, Ashby B, Steele K. Health Care's Climate Footprint. How the health care contributes to the global climate crisis and opportunities for action. HCWH, produced in collaboration with Arup. Green Paper 2019. **➤ https://sustainability.emory.edu/wp-content/uploads/2020/06/HealthCaresClimateFootprint_090619.pdf**
- Lancet Commission. Climate Change is the biggest global health threat of 21 century. 2009; Available from: **➤ <https://www.nrdc.org/experts/kim-knowlton/new-lancet-study-calls-climate-change-biggest-global-health-threat-21st-century>**
- Lenton T, Rockström J, Gaffney O, Rahmstorf S, Richardson K, Steffen W et al. Climate tipping points – too risky to be against. Nature 2019; 575: 5–592
- Ogen Y. Assessing nitrogen dioxide (NO₂) levels as contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. Science of the Total Environment 2020; 726: 138605
- Raworth K. Doughnut economics. Seven ways to think like a 21st-century economist. London, UK: Penguin Random House; 2017.
- Stancliffe R. 10 years to green the NHS and the health sector. Lancet Planet Heal 2020; 4: e126–7
- Wabnitz K-J, Guzman V, Haldane V et al. Planetary health: young academics ask universities to act. Lancet Planet Heal 2020; 4: e257-8
- Wallis-Wells D. Die unbewohnbare Erde. Leben nach der Erderwärmung. Ludwig Verlag, München 2019
- Watts N, Amman M, Arnell N et al. The 2018 report of the Lancet countdown on health and climate change: shaping the health of nations for centuries to come. Lancet 2018; 392(10163): 2479–514
- Weimann E, Patel B. Tackling the climate targets set by the Paris Agreement (COP 21): Green leadership empowers public hospitals to overcome obstacles and challenges in a resource-constrained environment. South African Med J 2017; 107(1): 34–8

ELTERNRATGEBER

Erdnussallergie

Luzie Kremer, Claus Pfannenstiel, Frank Friedrichs, Aachen

Liebe Eltern,

die Erdnussallergie ist eine oft lebenslang bestehende Nahrungsmittelallergie (NMA). In der Regel entsteht sie im Säuglingsalter (primäre Nahrungsmittelallergie). Nur 20% der betroffenen Kinder und Jugendlichen werden im Laufe der Zeit tolerant gegenüber Erdnüssen und können diese wieder ohne Probleme essen. Erdnussallergien können bei versehentlichem Verzehr zu akuten allergischen Reaktionen der Haut und/oder Atemwege bis hin zum allergischen Schock (Anaphylaxie) führen (primäre Erdnussallergie). Es gibt auch eine harmlosere Form der Erdnussallergie: Pollenallergiker reagieren mitunter mit allergischen Beschwerden im Mundbereich auf Erdnüsse. Diese Form nennt man sekundäre, pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie bzw. Kreuzallergie

(➔ siehe Elternratgeber „Kreuzallergien“). Hier wollen wir uns mit der primäre Erdnussallergie beschäftigen.

Häufigkeit

In Deutschland weist jedes 10. Kind einen positiven Bluttest (spezifisches Immunglobulin E; spezifisches IgE) gegen Erdnuss auf. Glücklicherweise ist aber nicht jedes 10. Kind von einer Anaphylaxie bedroht; viele Menschen haben spezifische IgE-Antikörper gegen Erdnuss und zeigen dennoch beim Verzehr keinerlei Beschwerden. Zugleich hat aber auch in Deutschland die Zahl der Kinder und Jugendlichen mit einer primären Erdnussallergie und/oder anderen NMA in den letzten 20 Jahren zugenommen. Man spricht von einer „zweiten Welle“ allergischer Erkrankungen (nach den häufigen Fällen von As-

thma und Heuschnupfen in den 1960er bis 1980er Jahren). Etwa 4% aller Säuglinge in Deutschland sind von einer primären Nahrungsmittelallergie betroffen. Geschätzt haben 0,5-1% aller Säuglinge eine primäre Erdnuss- und/oder Baumnussallergie (➔ siehe Elternratgeber „Baumnussallergien“). In Australien (3%), England (1,8%) und den USA (2,1%) sind deutlich mehr Kinder von einer Erdnuss- oder Baumnussallergie betroffen. Kinder, die an einer Neurodermitis leiden, haben häufiger Erdnussallergien und andere Nahrungsmittelallergien als Kinder ohne Neurodermitis. Nachgeborene Geschwisterkinder von Kindern mit einer Erdnussallergie haben sehr wahrscheinlich ein gesteigertes Risiko, ebenfalls diese Nahrungsmittelallergie zu entwickeln, obwohl dieses Lebensmittel in der Regel wegen der Allergie des älteren Kindes zu Hause gar nicht angeboten wird.



Begriffe

Sensibilisierung: Jedes 10. Kind bis zum Alter von 18 Jahren weist laut KiGGS-Studie erhöhte IgE-Antikörper im Blut- oder Hauttest gegen Erdnuss auf, oft ohne bisher allergische Beschwerden beim Verzehr zu zeigen. Dies bezeichnet man als „nur eine Sensibilisierung“. Eine Meidung von Erdnüssen oder Notfallmedikamente sind nicht erforderlich.

Orales Allergiesyndrom: Besonders Schulkinder, die an Heuschnupfen leiden und einen positiven IgE-Test gegen Gräser- oder Birkenpollen haben, können beim Verzehr verschiedener Nahrungsmittel Missempfindungen im Lippen- und Mundbereich verspüren („Kreuzallergie“, ↗ [siehe Elternratgeber](#) „Kreuzallergien zwischen Pollen und Lebensmitteln“). Bei einer Gräserpollenallergie sind die IgE-Antikörper gegen Erdnuss sehr häufig ebenfalls positiv. Dies wird zunächst als „Kreuzsensibilisierung“ bezeichnet. In welchem Ausmaß Erdnuss gemieden werden muss, ist abhängig von der Schwere der allergischen Beschwerden im Mundbereich. Heftigere allergische Reaktionen sind bei sekundären (pollenassoziierten) Nahrungsmittelallergien im Kindes- und Jugendalter selten.

Anaphylaxie: Bei einer primären Erdnussallergie kann es nach versehentlichem Verzehr innerhalb weniger Minuten zu Nesselsucht, Schwellungen der Augenlider und des Gesichts, Atembeschwerden und Blutdruckabfall kommen. Diese Reaktionen können bereits nach dem Verzehr sehr kleiner Mengen (Bruchstücken) einer Erdnuss auftreten und lebensgefährlich sein (↗ [siehe Elternratgeber](#) „Wie schütze ich mein Kind bei einer Anaphylaxie?“). Erdnüsse und Baumnüsse sind in Deutschland diejenigen Lebensmittel, die am häufigsten eine Anaphylaxie bei Kindern auslösen (↗ [Anaphylaxie.net](#)).

Diagnose

Die Frage, welche Form der Erdnussallergie bei einem Kind besteht oder ob es nur eine Sensibilisierung ist, kann häufig nur durch allergologisch qualifizierte Ärztinnen oder Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin geklärt werden. Bereits beobachtete allergische Reaktionen auf Erdnüsse sind wegweisend. Die Bestätigung der vermuteten Sensibilisierung erfolgt durch einen Blut- oder Hauttest. In unklaren Fällen ist eine stufenweise orale Provokation mit Erdnuss unter stationären Bedingungen notwendig. Hilfreich zur Risikoabschätzung sind die seit einigen Jahren verfügbaren Blutuntersuchungen von speziellen

IgE-Antikörpern gegen einzelne Eiweiße aus der Erdnuss. Besondere Bedeutung für die Diagnostik einer primären Erdnussallergie haben zwei Speicherproteine der Erdnuss, die man Ara h 2 und Ara h 6 nennt.

Prävention der Erdnussallergie

Große Aufmerksamkeit erfuhr eine englische Studie mit dem Namen **Learning Early About Peanut Allergy** (LEAP: „Früh lernen über Erdnussallergie“), welche 2015 veröffentlicht wurde: Nach gründlicher Allergietestung konnte bei Risikokindern, d.h. Säuglingen mit Neurodermitis und/oder Hühnereiallergie,

durch die frühe regelmäßige Gabe von Erdnussprotein in Form von Erdnussmus oder -pulver (keine Erdnüsse!), begonnen im ersten Lebensjahr bis zum 5. Geburtstag, das Auftreten einer Erdnussallergie in vielen Fällen verhindert werden. Einige Länder (z. B. USA) mit sehr hohen Zahlen von Kindern und Erwachsenen mit einer Erdnussallergie haben aufgrund der LEAP-Studie die frühzeitige Einführung von Erdnussprotein in die Ernährung für **alle** Säuglinge empfohlen. Für Deutschland gilt diese generelle Empfehlung allerdings nicht!

Bei Risikofaktoren für die Entwicklung einer Erdnussallergie (also bei Vorliegen einer ausgeprägten Neurodermitis oder anderen Nahrungsmittelallergien) im Säuglingsalter sollte ein Test auf spezifisches IgE auf Erdnuss (und üblicherweise häufig verzehrte Baumnüsse) durchgeführt werden. Anschließend muss dann eine allergologische Beratung erfolgen.

Therapie der Erdnussallergie

Die gute Nachricht ist, dass es intensive Forschungsaktivitäten in diesem Bereich gibt! Durch regelmäßige, tägliche Konfrontation des Immunsystems der erdnussallergischen Kinder mit Erdnussprotein in Form von Erdnusspulver im Mund (Spezifische orale Toleranzinduktion, SOTI) oder in einem Dauerpflaster auf der Haut (Epikutane Immuntherapie) soll die Schwelle zur Auslösung einer Anaphylaxie angehoben werden: Das heißt, die so behandelten Kinder können dann eine größere Menge Erdnusseweiß als zuvor ohne Probleme vertragen. Das erste SOTI-Medikament (Palforzia®) wurde 2019 in den USA zugelassen. Eine heilende Wirkung haben beide Therapieansätze bisher allerdings nur in Einzelfällen gezeigt. In Europa sind beide Therapien noch nicht zugelassen.

Verhinderung einer Anaphylaxie

Vermeidung von Erdnuss

Bei einer nachgewiesenen Erdnussallergie und wenn ein Kind gefährdet für eine Anaphylaxie (einen allergischen Schock) ist, hilft derzeit nur die konsequente Meidung aller erdnusshaltigen Lebensmittel. Erdnüsse können uns in vielen Lebensmitteln offen oder versteckt begegnen. Erdnüsse und Erzeugnisse daraus werden in zunehmendem Maße in der Lebensmittelindustrie eingesetzt; dies liegt unter anderem auch an dem veganen Trend mit immer mehr pflanzlichen Lebensmitteln und dem Einsatz vieler Hülsenfrüchte und Nüsse als Nährstoff- und Geschmacksquellen. Es müssen somit alle industriell hergestellten Produkte bezüglich der eventuellen Verarbeitung von Erdnüssen überprüft werden. Eine Ernährungsberatung ist unverzichtbar, wenn ein Kind anaphylaxiegefährdet ist. Sprechen Sie Ihre Ärztin oder Ihren Arzt für Kinder- und Jugendmedizin an. Er/sie kann Ihnen sagen, wo in Ihrer Nähe Ernährungsberatungen oder unter Umständen auch Elternseminare zu Erdnuss- und Baumnussallergien bzw. -anaphylaxie angeboten werden.

Verpackte Lebensmittel

Nach der neuen EU-Lebensmittelverordnung vom Dezember 2014 müssen erdnusshaltige Lebensmittel auf der Zutatenliste nicht nur gekennzeichnet, sondern die Allergene auch sichtbar (fett gedruckt, kursiv oder unterstrichen) als solche hervorgehoben werden. Dies gilt neben der Erdnuss auch für 13 weitere Nahrungsmittel.

Lesen Sie bei jedem Produkt die Zutatenliste durch. Auch bei Ihnen bereits bekannten Produkten sollten Sie diese immer wieder überprüfen, da der Hersteller kurzfristig die Rezeptur ändern kann, ohne dies kenntlich machen zu müssen.

Lose Waren

Bei losen Waren haben sich seit Dezember 2014 ebenfalls viele Änderungen in Bezug auf die Kennzeichnungspflicht ergeben. Offene Wurst in der Metzgerei, Brot- und Backwaren bei der Bäckerei, Speisen und Buffets im Restaurant oder in der Jugendherberge sowie Eis von der Eisdiele unterliegen seither der Kennzeichnungspflicht der Lebensmittelinformationsverordnung. Die 14 wichtigsten Allergene (Nahrungsmittel) müssen für jedes Produkt ausgewiesen werden. Verlassen Sie sich nicht auf das Wort der Verkäuferinnen und Ver-

käufer, sondern lassen Sie sich die Allergenliste zu dem besagten Produkt zeigen. Das Personal muss Ihnen schwarz auf weiß zeigen können, welche Allergene enthalten sind. Überprüfen Sie so jedes Produkt, das Sie kaufen.

Seien Sie in der Bäckerei besonders vorsichtig bei süßen Backwaren und Müslibrötchen.

In Restaurants stellen vor allem thailändische und chinesische Gerichte ein Risiko dar, da diese häufig Erdnüsse in Form von Sate-Sauce, kalt gepressten Erdnussölen oder als ganze Erdnüsse enthalten.

Ob in der Bäckerei, in der Eisdiele oder im Restaurant: Fragen Sie immer nach der Allergenliste und überprüfen Sie das Produkt.



„Kann Spuren von Erdnuss enthalten“

Die Deklaration von „Spuren“ ist und bleibt ein freiwilliger Hinweis. Dies bedeutet, dass ein Produkt, welches rezepturgemäß ohne Erdnuss hergestellt wird, durch Produktionsabläufe dennoch „Spuren“ von Erdnüssen enthalten könnte, weil z. B. vor einem erdnussfreien Müsli in derselben Anlage ein erdnusshaltiges Müsli gemischt und abgefüllt wurde. Diese „Spuren“ von Erdnüssen sind in ihrer Menge nicht definiert, können aber durchaus zu einer allergischen Reaktion führen. Entschließt sich ein Hersteller, die Spurendeklaration durchzuführen, so muss er dies für seine ganze Produktpalette tun. Ein Produkthinweis „kann Spuren von Milch enthalten“ bedeu-



tet also, dass auch alle anderen Allergene geprüft und also auch Erdnuss Spuren ausgeschlossen sind. Produkte, die den Zusatz einer Spurendeclaration überhaupt nicht aufweisen, müssen zunächst hinsichtlich einer Spurendeclaration überprüft werden. Wenn der Hersteller diese für seine Produkte angibt, ist das Produkt ohne Spurenhinweis also sicher. Risikolebensmittel in Bezug auf Erdnuss sind vor allem Schokolade, Gebäck, Müsli und Müsliriegel sowie Trockenfrüchte.

Achten Sie auf die Spurendeclaration. Seien Sie besonders vorsichtig bei Risikolebensmitteln.

Pflanzenöle

Auch bei den Ölen greift seit Dezember 2014 die neue Lebensmittelinformationsverordnung. Die Öle müssen nach ihrer Herkunft deklariert werden. Wurde das Öl aus Erdnüssen gewonnen, so muss dies auf der Zutatenliste erkenntlich gemacht und als Allergen hervorgehoben werden. Bei losen Waren ist dies durch die Allergenliste überprüfbar. Kaltgepresstes

Erdnussöl findet häufig in der asiatischen Küche Verwendung, da es noch stark nach Erdnuss riecht und schmeckt. In Erdnussöl frittierte Produkte müssen hingegen in raffiniertem Öl verarbeitet sein, da die Eiweiße kaltgepresster Öle beim Erhitzen zerstört werden. Der Verzehr von raffiniertem Öl scheint für Erdnussallergiker eher kein Problem darzustellen.

Pflanzenöle müssen nach ihrer Herkunft deklariert werden. EU-weit können Sie also über die Zutatenliste oder Allergenliste bei losen Waren erfahren, ob Erdnussöl verwendet wurde. Raffiniertes (also stark erhitzbares) Erdnussöl enthält fast keine Eiweiße mehr und wird in der Regel auch von Personen mit einer Erdnussallergie vertragen.

Notfallapotheke

Sollte es in der Vergangenheit bereits zu einer Schockreaktion (Anaphylaxie) durch den Verzehr von Erdnüssen gekommen sein oder besteht aufgrund der erho-

benen Befunde ein großes Risiko hierzu, benötigt die Patientin bzw. der Patient eine Notfallapotheke mit Adrenalin (wirkt schnell kreislaufunterstützend und bronchialerweiternd). Der Adrenalin-Autoinjektor wird in den Oberschenkelmuskel gespritzt, wenn versehentlich Erdnuss verzehrt wurde oder wenn plötzlich Beschwerden wie bei einer allergischen Reaktion, insbesondere Atemnot, auftreten. Nach der Gabe von Adrenalin aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion muss immer der Notarzt gerufen werden!

Andere antiallergisch wirkende Medikamente (z. B. antiallergische Tropfen oder Kortisonpräparate) wirken deutlich langsamer und sind bei einer schweren allergischen Reaktion nicht ausreichend. Die Anwendung der Adrenalin-Spritze muss bei der (Erst-)Verordnung z. B. unter Anleitung der Ärztin oder des Arztes geübt werden. Die Kinder und Jugendlichen sollen einen Notfallausweis (z. B. **Anaphylaxiepass**) mit sich führen. Auch andere Bezugspersonen wie Erziehende und Lehrende müssen darüber informiert werden (z. B. Anaphylaxie-Notfallplan).

Hilfreiche Adressen

Der **Deutsche Allergie & Asthmabund (DAAB)** führt eine Adressenliste aller in der Allergologie tätigen Ernährungsberaterinnen und -berater. Vom DAAB erhalten Sie u. a. über einen E-Mail-Verteiler Warnhinweise über Rezepturveränderungen oder Rückrufaktionen bei falscher Spurendeclaration und viele weitere wichtige Informationen.

Luzie Kremer

Praxis für Ernährungstherapie Aachen
Dr. med. Claus Pfannenstiel,
Dr. med. Frank Friedrichs
Kinderarztpraxis Laurensberg
Rathausstraße 10 | 52072 Aachen

VERANSTALTUNGEN / TERMINE

Basiskurs Kinder-Pneumologie der Westdeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (↗ WAPPA)

2./3. Oktober 2020; Köln (ausgebucht)

Leitung:

PD Dr. med. Thomas Nüßlein, Koblenz

Information: DI-Text, Frank Digel,

digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

30. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (↗ APPA)

2. bis 4. Oktober 2020, Cottbus

Leitung:

Frau Dr. med. Ulrike Wetzel, Weißwasser

Information: Intercom Dresden GmbH,

Silke Wolf, swolf@intercom.de

Kompaktkurs Hyposensibilisierung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd e. V. (↗ AGPAS)

9./10. Oktober 2020; Gersthofen

Leitung:

Dr. med. Michael Gerstlauer, Augsburg

Information: RG Gesellschaft für

Information und Organisation mbH;

missy@rg-web.de

Kompaktkurs Kinderpneumologie der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd e. V. (↗ AGPAS)

16./17. Oktober 2020; Würzburg

Leitung:

Dr. med. Wolfgang Brosi, Würzburg

Information: RG Gesellschaft für

Information und Organisation mbH;

missy@rg-web.de



**COVID-19:
Alle Termine
derzeit
nur unter
Vorbehalt!**

27. Jahrestagung der Westdeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (↗ WAPPA)

6./7. November 2020; Bonn

Leitung: Dr. med. Lars Lange, Dr. med.

Sunhild Gernert, Britta Stöcker, Bonn

Information: DI-Text, Frank Digel,

digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

Kompaktkurs Pädiatrische Allergologie der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (↗ APPA)

6./7. November 2020; Wörlitz

Leitung:

Dr. med. Antje Nordwig, Dresden

Information: Intercom Dresden GmbH,

Silke Wolf, swolf@intercom.de

38. Allergiesymposium der Norddeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (↗ nappa)

27./28. November 2020; Hannover

Leitung: Dr. med. Kornelia Schmidt,

PD Dr. med. Hagen Ott, Hannover

Information: DI-Text, Frank Digel,

digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

34. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd e. V. (↗ AGPAS)

Diese Veranstaltung wird in das Jahr 2021 verschoben.

Veranstaltungsort: Stuttgart

Schwerpunktthema
der nächsten Ausgabe

**Allergische
Erkrankungen
im Jugendalter**

Die Ausgabe 01/2021
wird am 8. Januar erscheinen.