

PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



TOPIC

Hauttestungen zur Diagnostik von allergischen Sofortreaktionen bei Kindern

TOPIC

Bronchiale Provokationsuntersuchungen – Indikationen und Durchführung

TOPIC

Provokationstests in der Diagnostik der Rhinitis allergica

AKTUELLE FRAGEN AN DEN EXPERTEN

Wie bewerte ich die Quaddelgröße im Pricktest korrekt?

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Anamnese ist der wichtigste Anteil der allergologischen Diagnostik. Mit ihr beginnt jede Bearbeitung eines neuen Falls, sie kann nie ausführlich genug sein und sie ist die Grundlage für eine zielgerichtete und zielführende Allergietestung. In diesem Heft liegt der inhaltliche Schwerpunkt auf einer Auswahl dieser Testverfahren, die Ihnen von den jeweiligen Autoren näher vorgestellt werden.

In Klinik und Praxis werden Hauttests besonders häufig durchgeführt. Daher beginnt die Reihe über die Testarten mit einem Überblick über verschiedene Hauttestformen mit deren Indikationen, aber auch Grenzen. Es folgt eine Übersicht über die verschiedenen Formen der unspezifischen bronchialen Provokationstests mit konkreten Hinweisen zur praktischen Durchführung. Abschließend richtet sich der Blick auf die oberen Atemwege; die Technik der nasalen Provokationstestung zur Diagnose der Rhinitis allergica wird detailliert erörtert. Die Quartheftfrage einige Seiten weiter kann in dieser Ausgabe fast als kleine Testfrage verstanden werden, natürlich wird auch sie von kompetenter Seite beantwortet. Nach diesen Beiträgen müsste jeder Leser für die kommende Allergiesaison gut gerüstet sein!

Vor diagnostische Herausforderungen werden Sie mit dem pneumologischen Fall einer „Antibiotika-refraktären Pneu-

monie“ gestellt – wären Sie auf die Lösung gekommen?

Studienergebnisse bestimmen ganz wesentlich unser therapeutisches Verhalten und sind eine wichtige Grundlage für ein rationelles und fundiertes Ordnungsverhalten. Gerade dann, wenn Studien nicht das gewünschte oder erwartete Ergebnis liefern, sollten sie besonders sorgfältig betrachtet und kommentiert werden. Dieser Aufgabe wurde in der Rubrik „Für Sie gelesen – Aus der WAG Spezifische Immuntherapie“ nachgegangen.

Eine weitere lesenswerte Publikation beschäftigt sich mit dem Effekt einer Kurzzeittherapie von Omalizumab auf die Asthmaexazerbationsrate im Herbst – ebenfalls für Sie aufbereitet und kommentiert im Journal Club.

Der Fall aus der Reihe „Neue Immundefekte“ führt uns wieder tief in die Immunologie und öffnet den Einblick in die Gruppe seltener Erkrankungen – wie immer eine faszinierende Horizonterweiterung.

Register sind ein wichtiges Instrument, um unser Verständnis von seltenen Erkrankungen oder Erkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen zu verbessern. Ein solches wichtiges Register ist das Anaphylaxieregister, deren Initiatorin im vorliegenden Heft über den aktuellen Stand der Arbeit informiert.

Praxisorientiert und als ein „Muss“ für jedes Heft der GPA kommentiert auch dieses Mal der Elternratgeber – Allergische Rhinitis, passend zum Schwerpunkt und zur Jahreszeit.

Liebe Kolleginnen und Kollegen, ich bin sicher, dass Sie nach dem Lesen der neuen Ausgabe der GPA-Zeitschrift bestens vorbereitet in die kommende Allergiesaison starten werden und wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre.

Seien Sie herzlich begrüßt,

Ihr

Prof. Dr. Christian Vogelberg

Prof. Dr. med. Christian Vogelberg



Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden

christian.vogelberg@uniklinikum-dresden.de

INHALT / IMPRESSUM

TOPIC

6 Hauttestungen zur Diagnostik von allergischen Sofortreaktionen bei Kindern

Hauttestungen haben in der Allergie-Diagnostik einen hohen Stellenwert und werden in der allergologischen Routine bei Kindern und Jugendlichen regelmäßig eingesetzt. Für die Diagnostik von Soforttyp-Allergien stehen Haut-Prick-Test, Intrakutantest, Scratch-Test, Reibtest und Epikutantest mit Sofortablesung zur Verfügung.

14 Bronchiale Provokationsuntersuchungen – Indikationen und Durchführung

Für Lungenfunktionsuntersuchungen stehen Geräte für die spirometrische Untersuchung verbreitet zur Verfügung. Weit weniger häufig allerdings ist die Durchführung der bronchialen Provokation in der kinderärztlichen Praxis. Dieser Artikel gibt einen Überblick über Indikationen der unspezifischen bronchialen Provokation zum Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität sowie über Rahmenbedingungen für die Durchführung.

23 Provokationstests in der Diagnostik der Rhinitis allergica

Die Diagnostik der Rhinitis allergica stützt sich auf die Erhebung der Anamnese sowie den Nachweis der Sensibilisierung im Hauttest bzw. in der laborchemischen Untersuchung. Um jedoch die Aktualität einer allergischen Rhinokonjunktivitis nachzuweisen, ist eine Provokationstestung erforderlich. Dies kann mittels nasaler und / oder konjunkivaler Provokation erfolgen.

WEITERE THEMEN

27 Der pneumologische Fall

„Antibiotika-refraktäre Pneumonie“

31 Serie Quartheft

Wie bewerte ich die Quaddelgröße im Pricktest korrekt?

32 Für Sie gelesen – aus der WAG Spezifische Immuntherapie

Negatives klinisches Ergebnis einer Gräserpollen-SCIT-Studie

34 Neue Immundefekte

Kaposi-Sarkom nicht nur bei HIV-Infektion: OX40, STIM1 u. a. Defekte

36 Das Interview

Anaphylaxie-Register – aktueller Stand

IN EIGENER SACHE

37 PD Dr. med. Christoph Grüber ist verstorben

37 Ankündigung der 26. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (APPA)

ELTERNRATGEBER

38 Allergischer Schnupfen

JOURNAL CLUB

40 Asthma-Exazerbationen im Herbst: Rechtzeitige Kurzzeittherapie mit Omalizumab schützt

VERANSTALTUNGEN

42 Termine

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 19. Jg/ Nr. 2

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, Friesenstraße 14, 53175 Bonn, Tel. 0228/373841, Fax 0228/373840, info@ikomm.info, www.ikomm.info
Verlagsleitung: Dr. Ulrich Kümmel

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe, Experimentelle Pneumologie, Ruhr Universität Bochum, 44780 Bochum, albrecht.bufe@rub.de;
Dr. med. Armin Grübl, Kinderklinik München-Schwabing, Klinik und Poliklinik f. Kinder- und Jugendmedizin der TUM, Kölner Platz 1, 80804 München, armin.gruebl@tum.de;
PD Dr. med. Ernst Rietschel, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50924 Köln, ernst.rietschel@uk-koeln.de;

Prof. Dr. med. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, christian.vogelberg@uniklinikum-dresden.de

Ressortschriftleiter:

Dr. med. Peter J. Fischer, Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Dr. med. Frank Friedrichs, Aachen (Gesundheitspolitik); Dr. med. Michael Gerstlauer, Klinikum Augsburg, Klinik für Kinder und Jugendliche, 86156 Augsburg (Fragen an den Allergologen); Dr. med. Thomas Lob-Corzilius, Kinderhospital Osnabrück, 49082 Osnabrück (Umweltmedizin); PD Dr. med. Hagen Ott, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, 22149 Hamburg (Pädiatrische Dermatologie); Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, 26133 Oldenburg (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, Am Schäferhof 3, 28759 Bremen, susanne.meinrenken@sprachzeug.de

Bildnachweis:

Dr. M. Cuevas: S. 26 | fotolia.com: Titelseite: Vera Kuttelvaserova, S. 38: Luckyboost, S. 48: Picture-Factory | PD. Dr. Grüber: S. 37 | iKOMM GmbH, Bonn: S. 33 | Klinikum Oldenburg: S. 27, S. 28, S. 29, S. 30 | Dr. Ch. Müller: S. 21 | Dr. K. Nemat: S. 10, S. 11, S. 31 | Prof. Ch. Vogelberg: S. 3 | Prof. V. Wahn: S. 34

Anzeigenleitung:

iKOMM GmbH, Albrecht Habicht.
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 2 vom 15. Oktober 2015

Erscheinungsweise:

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

Bezugspreise:

Einzelheft (eJournal): 15,00 Euro, Jahresabonnement: 42,00 Euro, Jahresabonnement für Studenten (bei Vorlage einer Bescheinigung): 31,50 Euro

Layout: kippconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

Hauttestungen zur Diagnostik von allergischen Sofortreaktionen bei Kindern

Katja Nemat, Kinderpneumologie / Allergologie am Kinderzentrum Dresden (Kid), Kinderärztliche Praxis

Hauttestungen haben in der Allergie-Diagnostik einen hohen Stellenwert und werden in der allergologischen Routine bei Kindern und Jugendlichen regelmäßig eingesetzt. Für die Diagnostik von Soforttyp-Allergien stehen Haut-Prick-Test, Intrakutantest, Scratch-Test, Reibtest und Epikutantest mit Sofortablesung zur Verfügung. Zur Abklärung von allergischen Spättyp-Reaktionen findet der Epikutantest Verwendung. Indikationen sind v.a. Verdacht auf eine Kontaktallergie oder verzögerte kutane Arzneimittelreaktionen. Nicht in der allergologischen Routinetestung empfohlen, wohl aber in klinischen Studien oder bei speziellen Fragestellungen verwendet wird auch die epikutane Testung mit großmolekularen Nahrungsmittel- oder Aeroallergenen als Atopie-Patch-Test. Die Tests zur Abklärung allergischer Typ-I-Reaktionen werden im Folgenden beschrieben.

Haut-Prick-Test (HPT)

Der HPT ist eine zuverlässige Testmethode zum Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung bei Kindern und Erwachsenen mit allergischem Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis, Insektengiftallergie, Medikamenten- und Nahrungsmittelallergie sowie Urtikaria, Anaphylaxie und Atopischem Ekzem.

Seit der ersten Publikation von Helmtraud Ebruster 1959 etablierte sich der HPT als Standard in der In-vivo-Testung für

Typ-I-Allergien sowohl auf hausärztlicher als auch auf spezialisierter fachärztlicher Ebene [10]. Prinzipiell handelt es sich um einen kutanen Provokationstest. In die obere Dermis werden Allergene eingebracht, welche bei sensibilisierten Patienten über ein Cross-bridging von zellgebundenen IgE-Antikörpern eine Mastzelldegranulation induzieren. Nach Freisetzung der Mediatoren aus den Mastzellen bilden sich (hauptsächlich zunächst durch Histamin vermittelter) Juckreiz sowie eine Urtika mit Reflexerythem aus – und damit eine in

ihrer Ausdehnung qualifizier- und quantifizierbare lokale Reaktion.

Die Durchführung des HPT ist ab dem Zeitpunkt der Geburt möglich, auch wenn sich hartnäckig die Meinung hält, ein Allergietest sei erst ab dem Schulalter durchführbar. Es sind allerdings bei Kindern häufig im Laufe der Entwicklung wiederholte Testungen notwendig zur Erfassung von Neusensibilisierungen oder Veränderungen der Muster nutritiver versus inhalativer Sensibilisierungen (kürzere Intervalle zwi-

Generelle Empfehlungen zur Durchführung von Hauttestungen

- Durchführung durch geschulte Untersucher
- Anwesenheit eines Arztes
- Notfallausrüstung zur Behandlung systemischer Reaktionen
- Kurzanamnese vor jeder Testung (s. Kasten rechts)
- Durchführung auf erscheinungsfreier Haut
- Durchführung von Positiv- und Negativkontrolle (Seite 8)

Kurzanamnese vor Hauttestungen

- Aktuelles Befinden? Infektzeichen?
- Aktuelle allergische, asthmatische und/oder kutane Symptome?
- Kürzlich vorangegangene anaphylaktische Reaktion?
Insbesondere nach Reaktionen auf einen Insektenstich sollte ein Intervall zur Hauttestung von mindestens zwei Wochen eingehalten werden oder zweimalig getestet werden (innerhalb der ersten Wochen und nach 4–6 Wochen) (S2k-Leitlinie **↗ Insektengiftallergie**) [20]. Nach Reaktionen auf andere, z. B. nutritive Allergene soll eine Refraktärzeit von ca. 1 Woche beachtet werden, innerhalb derer Testreaktionen falsch-negativ oder schwächer ausfallen könnten [21].
- Innerliche Medikation in den letzten 10 Tagen? (Tabelle 1)
- Externa im vorgesehenen Testareal in der letzten Woche? (Tabelle 1)

Tabelle 1: Karenzzeiten Medikation vor Hauttestungen

Medikament	Inhibition der Testreaktion 0 keine (+) möglich + leicht ++ mittelgradig +++ ausgeprägt	Empfohlene Karenzzeit vor Testung
Orale Antihistaminika		
H1-Blocker 1. Generation	+++	≥ 3 Tage
H1-Blocker 2. Generation	+++	7 Tage
Ketotifen	+++	> 5 Tage
Glukokortikosteroide		
Topisch (Langzeitanwendung über mehrere Wochen im Testareal)	+	1 Woche
Nasal oder inhalativ	0	–
Systemisch/Kurzzeittherapie Systemisch/Langzeittherapie	0/(+) 0/+	3–7 Tage
Andere		
Omalizumab	++	> 4 Wochen
LTRA	0	–
Cyclosporin A	0	–
Theophyllin	0	–
Beta-Adrenergika: Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin	0	–
Topische Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus, Tacrolimus)	+	> 1 Woche
UV-Licht-Therapie (abhängig vom Verfahren, ausgeprägt bei PUVA)	+++	bis 4 Wochen
Psychopharmaka		
Promethazin	++	> 5 Tage
Trizyklische Antidepressiva: Doxepin, Amitriptylin, Desipramin	++ / +++++	3 Tage bis > 2 Wochen
SSRI: Sertralin, Fluoxetin etc.	0	–

Die tabellarische Auflistung gibt nur Anhaltspunkte. Für die meisten Medikamente fehlen formale Studien zur Beeinflussung der Hauttestreaktionen. [4, 11, 21]

schen den Testungen, je jünger das Kind ist). Bei Jugendlichen und Erwachsenen hingegen sollte v.a. bei einem Wechsel der Symptomatik oder ganz neuer Fragestellung erneut geprickt werden [4].

Indikationen

Indikationen sind:

- Verdacht auf Typ-I-Allergie vom Soforttyp auf ein Aeroallergen, Nahrungsmittel, Insektengift, Arzneimittel oder Latex bei anamnestischen und/oder klinischen Hinweisen;
- Screening auf Aeroallergen-Sensibilisierungen z.B. im Rahmen der Standarddiagnostik des Asthma bronchiale oder des Atopischen Ekzems oder zur Erfassung einer atopischen Diathese allgemein.

Der HPT hat seine größte Stärke in der Diagnostik **inhalativer Allergien**. Der positive prädiktive Wert, eine allergische Rhinitis zu diagnostizieren, kann von 77–85% durch die Anamnese allein mittels HPT auf 97–99% angehoben werden. In der Diagnostik von **Nahrungsmittelallergien** ist der HPT v.a. geeignet, um den anamnestischen Verdacht auf eine allergische Sofortreaktion abzuklären, wenn durch die schnelle Verfügbarkeit des Testergebnisses rasch weitere Maßnahmen wie eine Karenzempfehlung und die Ausstattung mit Notfallmedikamenten eingeleitet werden sollen. Bei Verdacht auf – möglicherweise multiple – Nahrungsmittelallergien bei Kindern mit Atopischem Ekzem ist als Suchtest die RAST-Diagnostik überlegen.

Der Wert des HPT in der Abklärung von **Arzneimittelallergien vom Soforttyp** hängt von der Testsubstanz ab. In der Regel macht ein positives Ergebnis eine Typ-I-Allergie auf das Medikament sehr wahrscheinlich, jedoch können einige Arzneimittel (z.B. Opiode oder Muskelrelaxanzien) als Histaminliberatoren auch

falsch-positive Reaktionen in der Hauttestung erzeugen. Negative HPT-Ergebnisse erfordern in der Regel die weitere Testung mit dem Arzneimittel (intrakutan, epikutan, orale Exposition).

Bei Verdacht auf eine **Bienen- oder Wespengiftallergie** wird der HPT meist titriert durchgeführt, um die Sensibilisierungsstufe zu erfassen. Bei negativem Ausfall müssen sich eine Intrakutantestung und/oder eine RAST-Diagnostik anschließen.

Vorteile der Testmethode

Der Test ist minimal invasiv und kostengünstig. Das Testergebnis ist schnell verfügbar. Es sind mehrere Allergene gleichzeitig testbar. Auch nichtstandardisierte Allergene können verwendet werden, wie Medikamente, Nahrungsmittel (auch zusammengesetzte Lebensmittel), für die kein standardisiertes Allergenextrakt z. B. zur In-vitro-Testung verfügbar ist. Günstig ist auch der visuelle Eindruck für Patient und Familie.

Nachteile der Testmethode

Der Test kann nicht bei florider Hauterkrankung im Testgebiet, urtikariellem Dermographismus oder akuter Urtikaria durchgeführt werden. Zudem wird er durch bestimmte Medikamente beeinträchtigt (Tab. 1). Es besteht eine relative Kontraindikation in der Schwangerschaft und bei Behandlung mit Beta-Blockern.

Der HPT gilt im Allgemeinen als sicheres und risikoarmes Routineverfahren. Es können jedoch **systemische Reaktionen** auftreten. In der klinischen Praxis relativ häufig werden **vasovagale Reaktionen** beobachtet [16, 23]. Die Untersucher müssen entsprechend geschult sein, eine beginnende Kreislaufsymptomatik früh erkennen und den Patienten ggf. rechtzeitig auf einer bereitstehenden Liege lagern und stabilisieren.

Es können allerdings auch – sehr selten – **systemische allergische oder anaphylaktische Reaktionen** ausgelöst werden [16, 23]. Einige Risikofaktoren für systemische allergische Reaktionen beim HPT konnten identifiziert werden:

- Frühere Anaphylaxien im Zusammenhang mit dem zu testenden Allergen
- Testung mit nativen Nahrungsmitteln oder Medikamenten [8, 23] – insbesondere besteht ein erhöhtes Risiko bei Testung von nativen Nüssen [22] sowie Prick-zu-Prick-Testung mit nativen Nahrungsmitteln bei Säuglingen und jungen Kleinkindern [9, 16]
- Testzeitpunkt während einer symptomatischen Periode (Asthma- oder Ekzemexazerbation, Pollenflugzeit)
- Hoher Sensibilisierungsgrad des Patienten – Korrelationen systemischer allergischer Reaktionen mit der Testquaddel-Größe wurden beschrieben [22]

Bei Testung mit kommerziell verfügbaren, standardisierten Aeroallergen-Testlösungen sind systemische Reaktionen weniger wahrscheinlich, jedoch nicht unmöglich. Das Risiko rangiert hier bei 0,02–0,4% [11, 15].

Eine mündliche Aufklärung des Patienten bzw. der Familie über das Testverfahren ist ausreichend, lediglich bei erhöhtem Risiko einer systemischen Reaktion sollte eine schriftliche Einwilligung eingeholt werden.

Die Auswahl der Allergene kann nach Alter (Beschränkung auf eine kleinere Anzahl im Kleinkindesalter, siehe Kasten)

„Kleine“ Standard-Prick-Testreihe: Inhalative Allergene beim Kleinkind

- Natriumchloridlösung 0,9%
- Histamindihydrochlorid-Lösung 0,1%
- Hausstaubmilben oder Einzelspezies, z. B. *Dermaphagooides farinae*
- Birke
- Gräsermischung oder Lieschgras
- Katzenschuppen

und Anamnese/Fragestellung (z. B. nach anaphylaktischer Reaktion auf ein bestimmtes Nahrungsmittel oder bei individueller Tierschuppenexposition) variiert werden. Für Europa wurde eine Standardreihe inhalativer Allergene evaluiert [5, 11]. Aufgrund regional unterschiedlicher Expositionsverhältnisse wird diese Auswahl häufig in etwas reduzierter Form als Standard verwendet (Tab. 2) [5].

Test-Materialien für Hauttestungen zur Diagnostik von Allergien vom Soforttyp

Für die Negativ-/Positiv-Kontrollen kommen folgende Substanzen zum Einsatz:

- **Negativ-Kontrolle:**
Natriumchloridlösung 0,9% oder Verdünnungslösung der Testextrakte
- **Positiv-Kontrolle:**
Histamindihydrochloridlösung 0,1% bzw. 1 mg/ml oder 1,0% bzw. 10 mg/ml (bei Intrakutantestungen 0,01% bzw. 0,1 mg/ml)

Generell sollten Hauttestungen – insbesondere mit Medikamenten oder nativen Nahrungsmitteln bzw. bei Risikopatienten – nur bei Verfügbarkeit von Notfallbehandlungsmöglichkeiten und in Anwesenheit eines Arztes durchgeführt werden. Bei Risikopatienten oder ausgeprägten Lokalreaktionen im Test ist eine Verlängerung der Überwachungszeit auf eine halbe Stunde nach HPT zu erwägen.

Tabelle 2. Standard-Prick-Testreihe für inhalative Allergene

Gruppe	Allergen
Kontrollen	Natriumchlorid 0,9% Histamindihydrochlorid
Milben, Epithelien, Verschiedenes	Europ. Hausstaubmilbe (<i>Dermatophagoides farinae</i>)* Amerik. Hausstaubmilbe (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>) Katze (<i>Felix domesticus</i>) Hund (<i>Canis familiaris</i>) Schabe (<i>Blatella germanica</i>)*
Schimmelpilze	<i>Aspergillus fumigatus</i> * <i>Alternaria alternata / tenuis</i> <i>Cladosporium herbarum / album</i>
Pollen	Gräser (Mischung oder Einzelspezies z. B. <i>Phleum pratense</i>) Birke (<i>Betula alba</i>) Erle (<i>Alnus incana</i>) Hasel (<i>Corylus avellana</i>) Zypresse (<i>Cypressus sempervirens</i>)* Platane (<i>Platanus vulgaris</i>)* Olive (<i>Olea europaea</i>)* oder Esche (<i>Fraxinus excelsior</i>)* Ragweed (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>) Glaskraut (<i>Parietaria officinalis</i>)* Beifuß (<i>Artemisia vulgaris</i>)

* In Deutschland fakultative Allergene
nach [5, 10]

Europäische Empfehlung
nach [4, 5, 10, 11]

Allergentestsubstanzen: Eine hohe Qualität von Test-Allergenen und die Standardisierung des Allergengehalts ist anzustreben, um eine gute Reproduzierbarkeit und hohe Spezifität und Sensitivität zu gewährleisten. Wenn entsprechende, kommerziell hergestellte Extrakte mit ausreichend hohem Allergengehalt zur Verfügung stehen, sollte daher mit diesen getestet werden. Testallergene unterliegen als Arzneimittel gesetzlichen Regularien auf nationaler und europäischer Ebene. In den vergangenen Jahren sind die Anforderungen insbesondere an die Zulassungsverfahren für die Allergenextrakthersteller bezüglich Aufwand und Kosten immens gestiegen. Dies führte leider zu einer deutlichen Einschränkung

des bisherigen Angebots an zugelassenen Testallergenen, insbesondere die Intrakutantestlösungen sind betroffen [13]. Auf der Website des **Paul-Ehrlich-Instituts** sind die aktuell zugelassenen Allergenextrakte für Prick-, Intrakutan-, Epikutan- und Provokationstestungen gelistet. Testallergene sollen gemäß den Angaben des Herstellers gelagert werden, in der Regel bei +2 bis +8°C im Kühlschrank.

Für Tests auf **Inhalationsallergene** werden kommerziell verfügbare, standardisierte Allergenextrakte empfohlen.

Bei den **Nahrungsmittelallergenen** gilt, dass kommerziell hergestellte, standardisierte Allergenextrakte nur für einige – in

der Regel die tierischen – Nahrungsmittel empfohlen werden. Aufgrund der geringen Stabilität der nutritiven Allergene ist insbesondere für Obst und Gemüse oft der Allergengehalt in kommerziell erhältlichen Extrakten nicht ausreichend. Allerdings eignen sich hier häufig die nativen Nahrungsmittel gut zur Testung, ggf. im Prick-zu-Prick-Verfahren. Bei einigen nativen Nahrungsmitteln besteht jedoch ein irritatives Potenzial, das die Hauttestreaktion verfälschen kann. Einen guten Überblick, bei welchen nutritiven Allergenen welches Material zur Hauttestung geeignet ist, findet sich in der Leitlinie **„Hauttestungen mit Nahrungsmitteln“** [12].

Für eine Testung auf eine **Arzneimittelallergie** sollte im Haut-Prick-Test das native (in der abzuklärenden Reaktion tatsächlich verwendete) Präparat eingesetzt werden, ggf. zusätzlich der Wirkstoff in Reinform und kreuzallergene Wirkstoffe. Bei Zustand nach schweren Arzneimittelreaktionen wird eine titrierte Testung in abnehmender Verdünnung empfohlen. Bei negativem Ergebnis des HPT kann ein Intrakutantest (höhere Sensitivität) durchgeführt werden, bei dem ggf. auch eine Spätablesung erfolgt (eine Übersicht zu geeigneten Testkonzentrationen finden sich in **Ott 2014** [17] sowie in **Brockow, et al 2013**).

Durchführung des Haut-Prick-Tests (HPT)

Testareal: In der Regel wird beim sitzenden Kind auf den Volarseiten der Unterarme auf erscheinungsfreier Haut getestet (Abb. 1). Bei Kleinkindern und Säuglingen kann auch am oberen Rücken geprickt werden. Eigenen Erfahrungen nach kann jedoch auch in dieser Altersgruppe sehr gut am Unterarm mit einer kleinen Zahl von Allergenen getestet werden, wenn das Kind fest auf dem Schoß von Mutter oder Vater sitzt und der Untersucher die Hand des Kindes beim Pricken fest-

Abbildung 1. Durchführung des Haut-Prick-Tests beim Schulkind



hält (eine ausführliche Beschreibung der Durchführung des Tests findet sich bei [19]).

Technik: Die vorgesehenen Prickstellen werden zunächst mit einem wasserfesten Hautstift mit durchlaufenden Ziffern in der Reihenfolge des Testprotokolls markiert. Danach wird mit einer Pipette jeweils neben den Markierungen ein kleiner Tropfen der Testlösung auf der Haut platziert. Es ist auf einen ausreichenden Abstand der Tropfen voneinander zu achten, um Kreuzkontaminationen durch Ineinanderfließen der Testlösungen zu vermeiden. Wenn ausreichend Platz zur Verfügung steht, sollte daher ein Abstand von 2–3 cm zwischen den Prickstellen und auch von Handgelenk und Ellenbeuge angestrebt werden.

Anschließend wird durch den Testtropfen in die Haut geprickt. Gängig ist immer noch die modifizierte Prick-Technik nach Pepys (Abb. 2) [18]. Hierbei wird mit einer konventionellen Pricklanzette aus Metall mit einer Spitze von 1 mm oder einer Einmalkanüle Größe 20 im 45°-Winkel eingestochen und die Nadelspitze leicht angehoben, damit die Testlösung in die oberen Hautschichten eindringen kann. Es stehen jedoch auch verschiedene andere

normierte Pricklanzetten zur Verfügung sowie eine Reihe von Multitest-Verfahren, bei welchen Allergentestlösungen, Negativ- und Positivkontrolle an einem Stempel befestigt sind und gleichzeitig in die Haut gedrückt werden. Sensitivität und Reproduzierbarkeit solcher Verfahren werden in der Literatur unterschiedlich bewertet.

Es wird generell empfohlen, bei jedem Prick, also pro Testtropfen, eine neue Lanzette zu verwenden, um Kontaminationen zu vermeiden. Gerade bei der Testung von Kindern wird in der Praxis jedoch häufig dieselbe Lanzette für eine ganze Testung

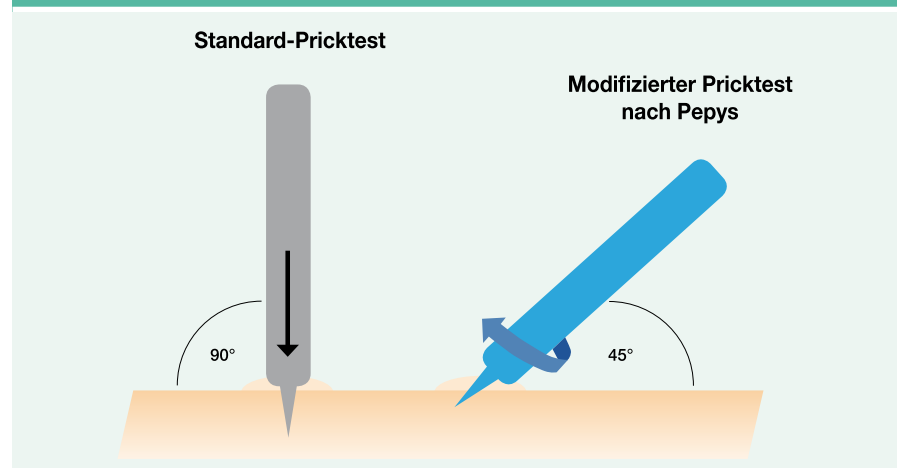
verwendet, wobei der Untersucher bei diesem Vorgehen nach jedem Prick die Lanzette mit einem frischen Mulltupfer abwischt und zügig den nächsten Tropfen prickt. Dieses Verfahren ermöglicht eine schnellere Durchführung des Tests bei unter Umständen unruhigen oder ungeduldigen Kindern, erfordert jedoch große Sorgfalt des Untersuchers. Man sollte hierbei peinlichst genau bei unplausiblen Ergebnissen eine Kontamination in Betracht ziehen und ggf. nachtesten.

Nach 1–5 min wird die überstehende Testlösung abgetupft, hierfür eignet sich ein dünnes Papierhandtuch, welches locker auf das Testareal aufgelegt wird und nach Einsaugen der Testlösungen ohne Abscheren zur Seite wieder angehoben wird.

Generell ist bei der Pricktestung ein streng standardisiertes Verfahren zu empfehlen, d.h. der Untersucher wählt immer die gleiche Reihenfolge sowohl der Testlösungen als auch der Arbeitsschritte insgesamt.

Ablesung: Nach 15 (–20) min werden die Hautreaktionen an den Allergenteststellen sowie die Positiv- und Negativkontrolle abgelesen und die Er-

Abbildung 2. Standard-Prick-Technik versus modifizierte Prick-Technik nach Pepys



Prick-zu-Prick-Test

Diese Technik ist insbesondere für frische Früchte/Gemüse empfehlenswert. Es wird zunächst mit der Pricklanzette in die Frucht geprickt und danach in die Haut des Patienten. Auf diese Weise können auch Nüsse und Kerne getestet werden. Jedoch ist es auch möglich und üblich, native Nüsse, Kerne oder Mehle zerrieben mit Kochsalzlösung zu vermischen und mit der angefertigten Lösung zu prickern. In diesem Fall handelt es sich rechtlich um die Anfertigung eines Arzneimittels, sodass der testende Arzt einer **Anzeigepflicht** unterliegt (siehe Kasten).

Intrakutantest

Indikationen

Verdacht auf Insektengiftallergie und Arzneimittelallergie, Nachtstung bei klinisch-anamnestisch dringenden Hinweisen auf eine Soforttyp-Sensibilisierung und negativem HPT.

Vorteile

Der Intrakutantest besitzt eine höhere Sensitivität, aber geringere Spezifität als der HPT [11]. Eine Titrationstestung mit unterschiedlichen Allergenkonzentrationen ist möglich, z.B. bei Insektengiftallergie, um die Sensibilisierungsstufe zu erfassen.

Nachteile

Der Intrakutantest ist schmerzhafter als der Prick-Test und daher im Kindesalter nur bei strenger Indikation durchzuführen. Zudem erfordert der Intrakutantest einen höheren zeitlichen und technischen Aufwand. Es besteht ein höheres Risiko systemischer allergischer Reaktionen, weswegen die Indikation bei Zustand nach anaphylaktischen Reaktionen strenger zu stellen ist als beim HPT. Ansonsten gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen wie bei der Pricktestung.

Anzeigepflicht bei Herstellung von Allergietests-substanzen nach § 67 Arzneimittelgesetz (AMG)

Seit der 15. Novelle des AMG vom 23.07.2009 müssen Ärzte die Herstellung von Arzneimitteln auch bei unmittelbarer Anwendung beim Patienten unter eigener fachlicher Aufsicht der regional zuständigen Behörde anzeigen. Diese Regelung betrifft auch die Herstellung von Testsubstanzen zur Allergiediagnostik aus in die Praxis mitgebrachten Materialien (z.B. für einen Prick-, Reibe- oder Epikutantest) und die Injektion von Eigenblut (z.B. für einen autologen Serumtest im Rahmen der Urtikaria-Diagnostik). Mit einer formlosen Anzeige gemäß § 13 Abs. 2 b i. V. m. § 67 AMG können Ärztinnen und Ärzte dieser Verpflichtung nachkommen. Die Behörden einiger Bundesländer haben hierfür online abrufbare Formulare bereitgestellt. Ansonsten kann auch ein Musterbrieftext von der Autorin bezogen werden.

Beim **autologen Serumtest** handelt es sich um eine Intrakutantestung mit dem patienteneigenen Serum. Der Test wird im Rahmen der Diagnostik bei chronischer Urtikaria verwendet; seine Wertigkeit wird unterschiedlich eingeschätzt.

Durchführung des Intrakutantests

Testareal: Getestet wird auf der Volarseite des Unterarms oder am oberen Rücken.

Technik: Jede Testlösung und Positiv- und Negativkontrolle werden in einer Tuberkulinspritze aufgezogen und mit einer eigenen Kanüle Gr. 21 streng intrakutan injiziert, wobei mit dem injiziertem Volumen von 30–50 µl jeweils eine 3 mm große Quaddel in die Hautoberfläche gesetzt wird.

Ablesungszeitpunkt: Das Ergebnis wird nach 15–20 min abgelesen. Bei Fragestellung einer Spätreaktion durch Arzneimittel werden Spätableesungen nach 6, 24 und 48 h durchgeführt.

Bewertung: Als positiv gilt ein mittlerer Quaddeldurchmesser ≥ 5 mm. Das Umgebungerythem wird ebenfalls gemessen und bei Arzneimitteltestungen auch in der Bewertung berücksichtigt.

Scratch-Test

Die Erstbeschreibung erfolgte 1873 von Blackley. Heute ist der Scratch-Test weitgehend verlassen aufgrund schlechter Reproduzierbarkeit und anderer Nachteile. Im Kindesalter ist der Test obsolet.

Durchführung

Mit einer Lanzette wird mehrmals parallel nebeneinander über eine Länge von 5 mm oberflächlich in die Haut geritzt, ohne eine Blutung zu induzieren. Anschließend werden auf diese Skarifikationen die Testlösung, die Negativ- und Positivkontrolle aufgetropft.

Nachteile

Der Test ist schwierig standardisierbar, schmerzhaft und es sind Verfälschungen durch mechanische Irritation der Haut sowie Blutungen möglich. Zudem besteht ein höheres Risiko systemischer allergischer Reaktion.

Reibtest

Dieser Test wird nur noch selten angewandt, besitzt allerdings eine hohe Spezifität.

Durchführung

Das Testmaterial sowie eine Negativkontrolle wird unter Durchführung leichten

Drucks mehrfach auf ein 5x5 cm großes Areal der Haut, in der Regel am volaren Unterarm, eingerieben.

Scratch- und Reib-Test werden beide nach 15–20 min abgelesen und gelten als positiv, wenn sich eine eindeutige Quaddel an der Allergenteststelle ausgebildet hat.

Vorteile

Es besteht ein gewisser demonstrativer Wert bei Durchführung mit Nativmaterial, z. B. vom Patienten mitgebrachten Tierhaaren. Der Test ist zur Diagnostik einer Kontakturtikaria geeignet, die Durchführung mit verschiedenartigen Materialien (Pflanzen, Kuhmilch, Externa etc.) ist möglich.

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Nachteile

Der Reibtest hat eine geringe Sensitivität.

Epikutantest mit Sofortablesung

Dieser Test wird selten eingesetzt, kann jedoch bei zu erwartendem hohem Sensibilisierungsgrad anderen Tests vorschaltet werden.

Durchführung

Das Testmaterial wird offen oder unter einer konventionellen Epikutantestkammer okklusiv für 20 min auf die Haut aufgebracht und danach entfernt.

Vorteile

Der Test kann zur Nachahmung der Exposition im Alltag (z. B. mit Latex-Handschuh-

material, Cremes oder anderen Externa) eingesetzt werden sowie mit für Hauttestungen weniger geeigneten Materialien (Flüssigkeiten, feste Gegenstände). Sinnvoll ist auch die Durchführung vor einem Pricktest, wenn schwere Reaktionen auf das Allergen erwartet werden müssen.

Nachteile

Das Verfahren ist nicht standardisiert – weder in Durchführung noch Bewertung. Irritative Reaktionen in Abhängigkeit vom Testmaterial sind möglich.

Dr. med. Katja Nemat

Kinderpneumologie und Allergologie am Kid
Friedrichstraße 38 – 40 | 01067 Dresden
katja.nemat@kid-dresden.de

Literatur

- 1 Bagg A, Chacko T, Lockey R. Reactions to prick and intradermal skin tests. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2009; 102(5): 400-2
- 2 Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2008; 100(3 Suppl 3): S1-148
- 3 Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. *The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology*. *Annals of allergy, asthma & immunology* 1995; 75(6 Pt 2): 543-625
- 4 Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67(1): 18-24
- 5 Bousquet PJ, Burbach G, Heinzerling LM, et al. GA2LEN skin test study III: minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy* 2009; 64(11): 1656-62
- 6 Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA / EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68(6): 702-12
- 7 Brockow K, Przybilla B, Aberer W, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015; 24(3): 94-105
- 8 Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38(2): 52-4
- 9 Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2000; 85 (6 Pt 1): 457-60
- 10 Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, J OBH et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAA-CI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatric allergy and immunology* 2013; 24(2): 195-209
- 11 Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and translational allergy* 2013; 3(1): 3
- 12 Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, et al. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo J* 2008; 17: 401-6
- 13 Klimek L, Werfel T, Vogelberg C, Jung K. Authorised allergen products for intracutaneous testing may no longer be available in Germany: Allergy textbooks have to be re-written. *Allergo J Int* 2015; 24(3): 84-93
- 14 Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *International archives of allergy and immunology* 2010; 151(4): 343-5
- 15 Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA, Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993; 71(6): 557-62
- 16 Norrman G, Falth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children - prevalence and possible risk factors. *Pediatric allergy and immunology* 2009; 20(3): 273-8
- 17 Ott H. Arzneimittelallergie und -intoleranz in H. Ott et al., *Kinderallergologie in Klinik und Praxis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014
- 18 Pepys J. Skin tests for immediate, type I, allergic reactions. *Proc R Soc Med* 1972; 5(3): 271-2
- 19 Przybilla B, Bergmann K-Ch, Ring J, Hrsg. *Praktische allergologische Diagnostik*. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2000
- 20 Przybilla B, Rueff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(2): 114-27
- 21 Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, et al. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie* 2011; 65(8): 484-95
- 22 Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. The incidence and features of systemic reactions to skin prick tests. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2015; 115(3): 229-33
- 23 Turkeltaub PC, Gergen PJ. The risk of adverse reactions from percutaneous prick-puncture allergen skin testing, venipuncture, and body measurements: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(6 Pt 1): 886-90

Bronchiale Provokationsuntersuchungen

Indikationen und Durchführung

Christoph Müller, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Lungenfunktionsuntersuchungen sind elementarer Bestandteil der Betreuung von asthmakranken Kindern und Jugendlichen. Lungenfunktionsgeräte für die spirometrische Untersuchung stehen verbreitet zur Verfügung, lassen sich leicht bedienen und werden in vielen Kinderkliniken und Kinderarztpraxen eingesetzt. Weit weniger häufig allerdings ist die Anwendung der Lungenfunktionsdiagnostik bei bronchialer Provokation. Dieser Artikel gibt einen Überblick über Indikationen der unspezifischen bronchialen Provokation zum Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität sowie über Rahmenbedingungen für die Durchführung.

Definitionen

Asthma bronchiale ist gekennzeichnet durch das Auftreten reversibler bronchialer Obstruktionen auf dem Boden einer häufig auftretenden **bronchialen Hyperreagibilität** (BHR). Diese bezeichnet eine abnormal verstärkte Reaktion auf verschiedene unspezifische Reize mit bronchialer Obstruktion und Erhöhung des Atemwegswiderstandes. Dabei spielt pathophysiologisch nicht nur die Konstriktion der glatten Muskulatur in der Bronchialwand eine Rolle, sondern es handelt sich vielmehr um ein komplexeres Zusammenwirken von Atemwegs-inflammation, Bronchokonstriktion und Atemmechanik.

Als Auslöser pathologisch gesteigerter bronchialer Reaktionen kommen neben spezifischen Allergenen unspezifische physikalische und chemische Reize wie kalte Atemluft, die Inhalation unphysiologisch konzentrierter Aerosole, Luftschadstoffe sowie Tabakrauch, aber auch körperliche Belastung infrage.

Bronchiale Hyperreagibilität – typisch für Asthma bronchiale

Zu den zugrunde liegenden Mechanismen der BHR gehört eine akute oder chronische Entzündung der Bronchialschleimhaut, die durch das Zusammenspiel der zellulären und molekularen Prozesse bei

der Inflammation im Gewebe der Atemwege unterhalten wird. Dabei gibt es neuere Erkenntnisse zu Effekten, die von den bronchialen Epithel- und neuronalen Zellen ausgehen [7, 12].

Jegliche Erkrankung, die mit einer Entzündungsreaktion der Bronchien einhergeht, kann potenziell zur BHR führen, wie oft noch für längere Zeit nach tiefen Atemwegsinfektionen, auch in der akuten Phase des neonatalen Atemnotsyndroms und als Paradigma für BHR beim **Asthma bronchiale**. Daneben findet sich eine BHR auch bei anderen Entitäten mit chronischer Atemwegs-inflammation, z. B. bei Patienten mit Zystischer Fibrose, bei Rauchern und bei chronischer Passivrauchexposition, aber auch bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis ohne Asthma bronchiale (unified airways). Allerdings ist das Ausmaß der bronchialen Hyperreagibilität beim Asthma bronchiale im Vergleich zu den anderen genannten Ursachen in der Regel wesentlich größer.

Bei bronchialen Provokationstests mit der Fragestellung Asthma bronchiale kommt es also darauf an, Grenzwerte für die Definition einer bronchialen Hyperreagibilität so festzulegen, dass aussagefähige Werte für Sensitivität und Spezifität resultieren.

Asthma und BHR sind nicht gleichzusetzen

Bronchiale Hyperreagibilität ist nicht nur Bestandteil der Asthma-Definition, sie ist auch Korrelat für den akuten Asthma-Anfall. Je mehr Asthma-Symptome und je mehr allergische Sensibilisierungen ein Patient aufweist und je stärker ausgeprägt die bronchiale Inflammation ist, desto stärker ist eine BHR in der Regel nachweisbar. BHR ist typisch für Asthma bronchiale – aber in epidemiologischen Untersuchungen finden sich auch Patienten mit aktivem Asthma bronchiale ohne BHR sowie Menschen mit BHR ohne eine Asthmaerkrankung.

Diagnostik des Asthma bronchiale

Vor allem das leichte Asthma bronchiale ist schwer zu diagnostizieren: Klinische Verdachtsmomente für Asthma bronchiale wie Husten, pfeifende Atemgeräusche, Atemnot und Belastungseinschränkung sind letztlich unspezifisch und damit nicht beweisend. Gerade wenn die Beschwerden nicht dauerhaft, sondern nur episodenhaft auftreten, kann in der Ruhe-Lungenfunktion keine bronchiale Obstruktion nachweisbar sein. Besonders bei Kindern ist trotz eines aktiven, symptomatischen Asthma bronchiale die Ruhe-Lungenfunktion oft noch normal. In diesem Fall kann ein Asthma bronchiale nicht ohne Weiteres diagnos-

tiziert werden, obwohl die klinische Verdachtsdiagnose vorhanden ist.

Bedeutung des bronchialen Provokationstests für die Diagnose

Eine Möglichkeit, die klinische Verdachtsdiagnose eines Asthma bronchiale zu bestätigen, ist neben dem Broncholysetest unter Einsatz von beta-adrenergen Medikamenten der Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität. Dem zugrunde liegt das Konzept von Silverman und Beardsmore: Demnach kommt es bei Gesunden nach Exposition mit einem bronchialen Stimulus zu einem begrenzten, plateauförmigen Anstieg des Atemwegswiderstandes, während ein Asthmapatient bereits bei niedrigeren Dosen des Stimulus einen überschießenden, weiteren Anstieg des Atemwegswiderstandes aufweist (Abb. 1) [3]. Dabei sind die Ergebnisse

der bronchialen Provokationstests zwar nicht beweisend, befähigen den Arzt aber meist, die Diagnose korrekt zu stellen.

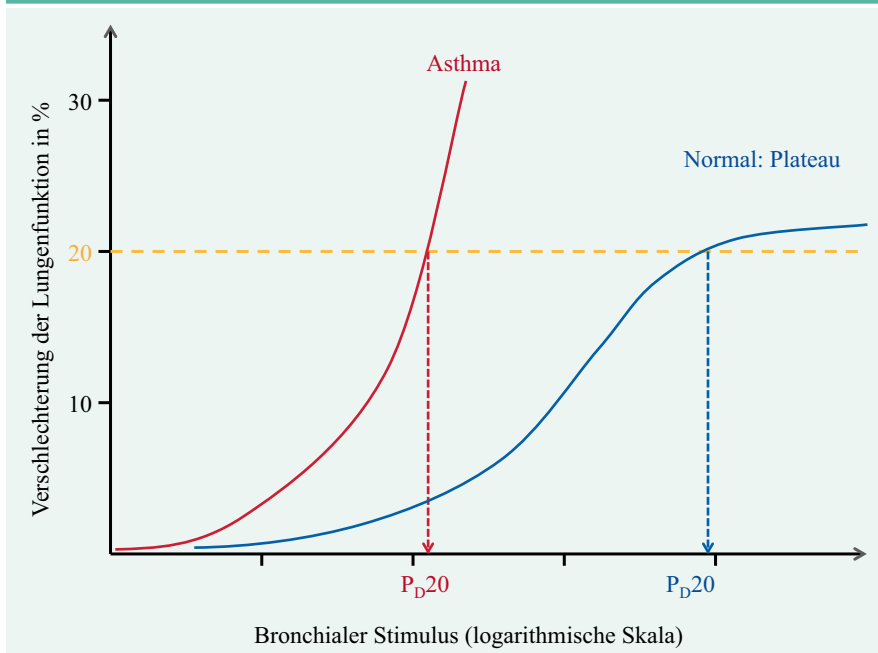
Alle im Folgenden geschilderten Methoden der bronchialen Provokation weisen eine gute Sensitivität auf, d. h. die meisten Patienten mit Asthma werden rückblickend als solche erkannt. Dagegen ist die Spezifität nicht ganz so gut, d. h. nicht alle Probanden, die als Asthmatiker identifiziert wurden, haben wirklich Asthma. Dabei ist zu bedenken, dass der Vorhersagewert für den Test von der Prävalenz des Testergebnisses in der untersuchten Population abhängt. Bei einer guten Sensitivität und einer ausreichend geringen Prävalenz ist der negative prädiktive Wert nahe 100%. Der Test hat also die größte Aussagefähigkeit, wenn er negativ ausfällt.

Aussagekraft der bronchialen Provokation

Bei der Betrachtung des einzelnen Patienten vor der Bronchoprovokation kann die allgemeine Prävalenz durch die Prätestwahrscheinlichkeit des konkreten Patienten ersetzt werden. Hält der Arzt es aufgrund der vorhandenen Daten für unwahrscheinlich, dass der Proband unter Asthma leidet, und fällt der Provokationstest negativ aus, liegt die Wahrscheinlichkeit nahe 100%, dass der Proband kein Asthma hat, wobei vorausgesetzt werden muss, dass der Test nicht mit zeitlichem Abstand zu den Asthma-verdächtigen Beschwerden in einem völlig beschwerdefreien Intervall durchgeführt wurde.

Bei klinisch und anamnestisch geringer Asthmawahrscheinlichkeit schließt ein negativer bronchialer Provokationstest ein Asthma bronchiale nahezu aus.

Abbildung 1. : Während es bei Gesunden nach Exposition mit einem bronchialen Stimulus zu einem begrenzten, plateauförmigen Anstieg des Atemwegswiderstandes kommt, weist ein Asthmapatient bei geringeren Dosen des Stimulus einen überschießenden, weiteren Anstieg des Atemwegswiderstandes auf.



Konzept von Silverman und Beardsmore [3]

Die mäßige Spezifität der BHR-Ergebnisse bewirkt einen schlechteren positiven prädiktiven Wert. Fällt der Test positiv aus, ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Proband wirklich Asthma hat, zwar erhöht, aber nicht nahe 100%. Zeigt der Test jedoch eine mindestens moderate oder sogar hochgradige BHR, steigt der positive Vorhersagewert und man kann mit ausreichender Sicherheit von einem Asthma bronchiale ausgehen.

Ein Proband mit mittel- bis hochgradiger bronchialer Hyperreagibilität hat mit ausreichender Sicherheit ein Asthma bronchiale.

Wird dagegen nur eine leichtgradige BHR festgestellt, ist das zwar mit einer Asthmdiagnose vereinbar, aber keinesfalls beweisend. Je mehr allerdings die bei der Provokation ausgelösten Symptome den klinischen Beschwerden entsprechen, die zur Verdachtsdiagnose Asthma geführt haben, um so valider wird die Aussage der Provokation.

Betrachtet man den **einzelnen Patienten**, so ist der positive Vorhersagewert des bronchialen Provokationstests für diesen Patienten umso höher, je mehr Faktoren aus Anamnese und Klinik für das Vorliegen eines Asthma bronchiale sprechen. Patienten mit moderatem und schwerem Asthma weisen viel häufiger eine BHR auf als Patienten mit lediglich leichtem Asthma. Auch während einer symptomatischen Asthma-Episode findet sich häufiger eine BHR. Studien weisen darauf hin, dass der Schweregrad des Asthma besser durch das Ausmaß der BHR charakterisiert wird als durch Veränderungen der Ruhelungenfunktion. Zusätzlich kann durch das Ausmaß der BHR ein Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide (ICS) vorhergesagt werden, und das deutlich besser als durch spirometrische Parameter.

Diese Daten sind zum großen Teil bei Erwachsenen untersucht, bei Kindern sind die Zusammenhänge zwischen BHR und Asthma weniger klar belegt.

Indikationen zur Messung der bronchialen Hyperreagibilität

Im klinischen Alltag stellt sich somit entsprechend des bisher Gesagten die Indikation für bronchiale Provokationsuntersuchungen, wenn bei der Abklärung der Verdachtsdiagnose Asthma bronchiale die vorhandenen diagnostischen Puzzlesteine aus Anamnese, Klinik, Allergietestung und Ruhe-Lungenfunktion kein ausreichend aussagefähiges Bild ergeben.

Darüber hinaus streben viele Einrichtungen im Rahmen der Erstdiagnose eines Asthma bronchiale aus Gründen von Vollständigkeit und Gründlichkeit vor dem Beginn einer Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden die Messung der BHR an, um einen messbaren Aspekt bzgl. Schweregrad des Asthmas zu erheben und das Ansprechen auf eine zu beginnende Kortikosteroid-Therapie abzuschätzen.

Die **Nationale Versorgungsleitlinie Asthma** formuliert als Ziel der Pharmakotherapie unter anderem „die Suppression der asthmatischen Entzündung und die Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität und Atemwegsobstruktion.“ Verfahren zur Messung der BHR „können auch zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden; es ist gezeigt worden, dass die therapeutischen Resultate durch den Einsatz von Hyperreagibilitätstests im Vergleich zu Lungenfunktionstests bei Kindern und Erwachsenen wesentlich verbessert werden können.“ (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, S. 28, S. 90 [8]). Eine antiinflammatorische Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden reduziert die BHR. Einzelne Autoren haben vorgeschlagen, bei klinisch vollständiger Asthmakontrolle, aber weiterhin nachweisbarer BHR, eine Reduktion der BHR als Therapieziel anzustreben. Dies führt zu einem erhöhten Verbrauch inhalativer Kortikosteroide, aber auch zu weniger Exazerbationen und einer besseren langfristigen Inflammationskontrolle. Ob die Hoffnung berechtigt ist, dadurch Remodeling-Vorgängen noch effektiver vorzubeugen, ist nicht gesichert.

Auf wissenschaftlicher Ebene spielt die Messung der BHR eine Rolle bei epidemiologischen Untersuchungen und bei Untersuchungen zur Asthma-Prävention mittels **Allergenimmuntherapie**. Da eine relevante Atemwegsobstruktion als Kontraindikation für die Immunthera-

pie gilt, werden überwiegend Patienten mit normaler bis leicht eingeschränkter Lungenfunktion in kontrollierten Studien untersucht. Neben einem reduzierten Symptom-Medikations-Score ist die Reduktion der BHR ein möglicher Outcome-Parameter.

Kontraindikationen gegen bronchiale Provokationstests

Absolute Kontraindikationen stellen das unkontrollierte Asthma bronchiale sowie die schwere Atemwegsobstruktion mit einem $FEV_1 < 50\%$ des Vorhersagewerts dar. Vor allem in älteren Erwachsenenkollektiven relevant sind Kontraindikationen aufgrund kardialer Grunderkrankungen mit unkontrolliertem Hypertonus, maligner Arrhythmie, instabiler Koronarperfusion und Aortenaneurysma.

Relative Kontraindikationen sind neben der mittelschweren Atemwegsobstruktion mit einem $FEV_1 < 60\%$ des Vorhersagewerts, akute interkurrente Atemwegsinfektionen, mangelnde Mitarbeit oder nicht reproduzierbare bzw. technisch unzureichende Messungen bei der Ruhelungenfunktion sowie nicht ausreichende Karenz einer vorbestehenden antiasthmatischen Medikation.

Einflussfaktoren auf BHR und Messergebnisse

Eine Reihe von Einflussfaktoren sind bei der Planung von Untersuchungen zur BHR zu beachten, die sowohl verstärkend als auch abschwächend auf das Ausmaß der BHR wirken können. Wie bereits erwähnt, sind systemische und inhalative Kortikosteroide in der Lage, die bronchiale Hyperreagibilität zu reduzieren. Je nach Asthma-Schweregrad kann eine etablierte Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden für die Durchführung einer BHR-Testung dennoch nicht ausreichend lange abgesetzt werden, da das Risiko einer Asthma-Exazerbation besteht. Dies muss je nach

Tabelle 1. Einflussfaktoren auf die BHR und ihr sinnvoller Abstand zu geplanten Testungen

Verstärkende Einflussfaktoren	Wirkdauer
Umweltallergene	1 – 3 Wochen (z. B. vermehrte BHR während Pollenflug)
Atemwegsinfektionen	3 – 6 Wochen
Abschwächende Einflussfaktoren	Minimaler Abstand zur BHR-Untersuchung
Kurz wirksame Betamimetika	8 h
Lang wirksame Betamimetika	48 h
Ipratropiumbromid	24 h
Theophyllin	12 h
Retardiertes Theophyllin	48 h
Antihistaminika	72 h
Leukotrienrezeptorantagonisten	24 h
Cromone	48 h
Zigarettenrauch, koffein-/teeinhaltige Getränke	am Untersuchungstag meiden
Inhalative Kortikosteroide	je nach Fragestellung (siehe Text)

Fragestellung bei der Untersuchung berücksichtigt werden. Sofern klinisch vertretbar ist vor einer BHR-Untersuchung eine zweiwöchige Karenz inhalativer Kortikosteroide empfehlenswert.

Genussmittel können ebenfalls den Grad der BHR beeinflussen. Vermutlich bewirkt Zigarettenrauch eine Verstärkung der BHR, sodass empfohlen wird, am Tag der Untersuchung nicht zu rauchen. Methylxanthinhaltige Getränke (Kaffee, Tee, Cola, Energydrinks) sind möglicherweise in der Lage, die BHR zu reduzieren und sollen ebenfalls am Untersuchungstag gemieden werden. Weitere Einflussfaktoren und ihr sinnvoller Abstand zu geplanten Testungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Direkte und indirekte Messmethoden

Die bronchiale Hyperreagibilität kann durch Provokation mit direkten und indirekten Methoden untersucht werden. Wir vermeiden bewusst die von Riedler infra-

ge stellte Unterscheidung „spezifisch“ und „unspezifisch“, weil damit keine eindeutige Zuordnung der Reizsubstanzen gelingt und die allergenspezifische Bronchoprovokation (siehe weiter unten) in der Pädiatrie keine Methode der Routinediagnostik ist [9].

Direkte Provokationen werden mittels pharmakologischer Substanzen durchgeführt, die eine Atemwegsobstruktion durch ihre direkte Wirkung auf die glatte Bronchialmuskulatur hervorrufen. In erster Linie werden der Acetylcholin-Rezeptoragonist Metacholin (seltener auch Carbachol oder Acetylcholin selbst) und Histamin benutzt, aber auch Prostaglandine und Leukotriene können verwendet werden. Die Untersuchung mit Metacholin gilt als nebenwirkungsärmer im Vergleich zu Histamin (in höheren Dosierungen kann es zu Husten, Hitzegefühl, Flush, Kopfschmerzen kommen) und ist die am häufigsten verwendete und am besten standardisierte Methode der bronchialen Provokation.

Indirekte Provokationen können mittels kalter trockener Atemluft, kontrollierter Hyperventilation, physiologisch gesteigerter Atmung im Rahmen körperlicher Belastung, nichtisotoner Aerosole (hypertone Kochsalzlösung, destilliertes Wasser, Mannitol) sowie Adenosinmonophosphat vorgenommen werden. Dabei führt jeweils eine Veränderung der Atemwegsosmolarität in der Bronchialschleimhaut zur Freisetzung vielfältiger Entzündungsmediatoren aus epithelialen und Entzündungszellen. Beispielsweise bewirkt der osmotische Gradient eine Degranulation von in der Bronchialschleimhaut vorhandenen Mastzellen; die Histaminausschüttung löst eine Atemwegsobstruktion aus.

Im Gegensatz zur unmittelbaren Wirkung auf die muskuläre Endplatte der glatten Bronchialmuskulatur bei den direkten Provokationsmethoden entspricht der Mechanismus der indirekten Methoden recht gut der Pathophysiologie von BHR im klinischen Alltag. Dies bestätigt sich

in einer besseren Spezifität indirekter Provokationstests, die enger mit klinisch relevantem Asthma korrelieren.

Direkte Provokationsmethoden können die schlechtere Spezifität mit einer besseren Sensitivität ausgleichen. Neuere Daten legen allerdings nahe, dass indirekte Methoden in den Händen geübter Untersuchungsteams ähnlich gute Sensitivitäten erreichen können.

Ein Rückgang der BHR durch eine antiinflammatorische Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden kann durch indirekte, mediatorvermittelte Provokationstests besser abgebildet werden, sodass indirekte BHR-Tests sich besonders für Therapiemonitoring anbieten. Es bedeutet aber auch, dass indirekte Tests wesentlich stärker durch nicht rechtzeitig abgesetzte inhalative Kortikosteroide verfälscht werden.

Theoretisch sind bei indirekten Provokationen inflammatorisch vermittelte Spätreaktionen mit fortgesetzter oder erneuter bronchialer Obstruktion vorstellbar, die allerdings nur selten beobachtet werden. Direkte Provokationen bergen diese Gefahr nicht und weisen ein regelhaftes Ansprechen auf eine bronchodilatatorische Inhalation auf. Inzwischen ist auch für indirekte Provokation die Reversibilität nach Salbutamol-Inhalation gut belegt.

Sonderfall allergenspezifische bronchiale Provokation

Einen Sonderfall stellen allergenspezifische bronchiale Provokationstests dar, bei denen Patienten mit inhalativen Allergenen in definierten Dosierungen und Konzentrationen exponiert werden. Positive Testergebnisse mit signifikantem FEV₁-Abfall sind das Ergebnis von allergenspezifischen Reaktionen, die mit allergietypischer Spätreaktion ablaufen können. Die bei diesem Vorgang aktivier-

ten zellulären und humoralen Entzündungsvorgänge können eine über Tage bis Wochen fortgesetzte Inflammation mit erhöhter BHR verursachen. Eine ausreichend enge Überwachung und lange Nachbetreuung ist notwendig.

Eine Rolle spielen bronchiale Allergenprovokationstests v. a. in der Diagnostik von Asthma als Berufserkrankung. Die Anwendung bei Kindern ist im Rahmen klinischer Studien denkbar, beispielsweise zur Untersuchung der Wirksamkeit von Allergenimmuntherapie oder antiinflammatorischer Inhalationstherapie, wenn dies mit dem Votum der zuständigen Ethikkommission in den Händen eines erfahrenen Studienteams geschieht.

Standardisierung der Messergebnisse

Die Entwicklung und Standardisierung verschiedener Methoden bronchialer Provokationstests waren v. a. Ende des letzten Jahrhunderts Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Dabei hat sich für eine positive Testreaktion ein willkürlich festgelegter Grenzwert von mindestens 20% FEV₁-Abfall etabliert. Ein Abfall der FEV₁ um mindestens 20% gilt also als signifikant. Dieser Grenzwert ist inzwischen für alle unterschiedlichen Methoden akzeptiert und mit alltagstauglichen Sensitivitäts- und Spezifitätswerten ausgestattet, auch wenn einzelne Autoren für einzelne Untersuchungen bessere Gütemaße bei diskret verändertem Cut-off-Wert darstellen.

Meilenstein ist das Statement der American Thoracic Society (ATS) von 1999, in dem die entsprechende Task Force detaillierte Guidelines zur Durchführung von Provokationstests publiziert hat [6]. Unter anderem wird dort dargestellt, wie Metacholin-Lösungen herzustellen und zu verdünnen sind und mit welchen Ver-

nebler-Systemen entsprechende Aerosole mit adäquater Partikelgröße und konstanter Aerosolmenge erzeugt werden können.

Notwendige Sicherheitsvorkehrungen

Darüber hinaus wird auf wichtige Rahmenbedingungen hingewiesen, um Untersuchungen mit induzierter Bronchokonstriktion durchzuführen. Empfohlen wird das Bereithalten aller nötigen Medikamente und Hilfsmittel zur Behandlung eines schweren Bronchospasmus inkl. Sauerstoff, RABA-Dosieraerosol, Kompressorvernebler für RABA- und Ipratropiumbromid-Inhalation sowie Stethoskop und Pulsoxymeter. Ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des akuten Bronchospasmus soll erreichbar sein. Es wird eine abschließende Lungenfunktion zur Demonstration einer ausreichenden Erholung – ggf. nach Salbutamol-Inhalation – empfohlen. Der Proband darf bis zur demonstrierten Erholung nicht unbeobachtet sein.

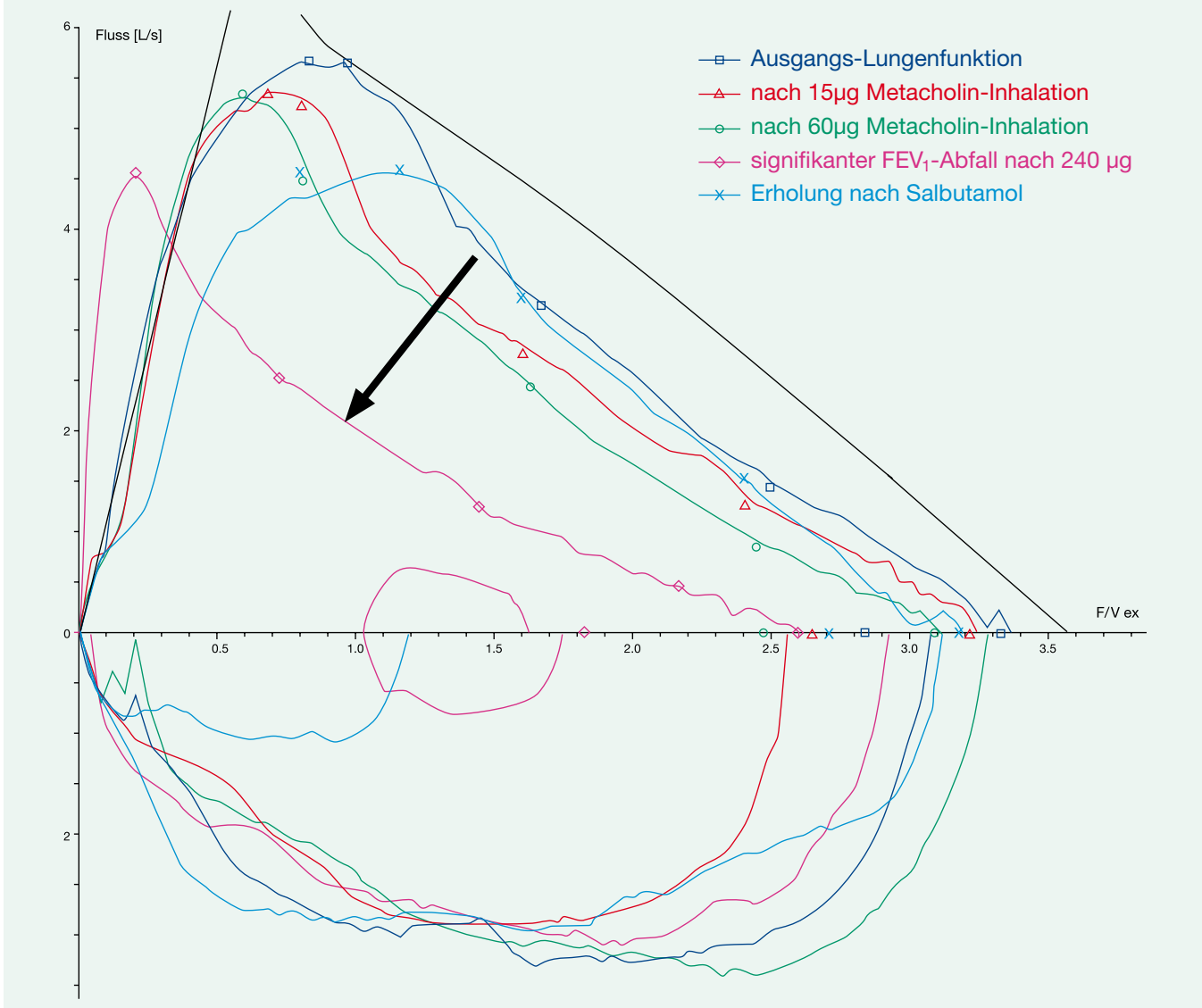
Dosierung des bronchialen Stimulus

Die Stärke des Stimulus wird entweder durch die Konzentration des Wirkstoffs im Atemgas oder durch die kumulative Dosis an eingeatmetem Wirkstoff beschrieben. Die korrekte Angabe wird abgekürzt mit PD₂₀FEV₁ (d. h. 20%iger Abfall von FEV₁ bei einer Provokation mit einer bestimmten kumulativen Dosis) oder PC₂₀-FEV₁ (d. h. 20%iger Abfall von FEV₁ bei einer Provokation mit einer bestimmten Konzentration). Eine kleine Zahl für PD₂₀-FEV₁ oder PC₂₀FEV₁ ist Ausdruck einer schweren bronchialen Hyperreagibilität, d. h. je geringer der notwendige bronchiale Stimulus ist, desto ausgeprägter ist die bronchiale Hyperreagibilität.

Metacholin-Provokation

Aus einer Reihe standardisierter und publizierter Schemata zur Metacholin-Pro-

Abbildung 2. Fluss-Volumen-Kurven einer bronchialen Provokationstesting mit Metacholin



vokation hat die ATS zwei Protokolle als Goldstandard empfohlen, die bezüglich Reproduzierbarkeit und Beurteilbarkeit an einer großen Zahl von Untersuchungen validiert wurden.

Das „Two-Minute Tidal Breathing Protocol“ nach Cockcroft et al. benötigt 10 verschiedene Metacholin-Konzentrationen von 0,03–16 mg/ml, die vor der Untersuchung durch 9 Verdünnungsschritte hergestellt werden müssen [6]. Jede Konzentration wird über einen geeigneten Vernebler, der für exakt 2 min

dauerhaft das Aerosol abgibt, mit gleichmäßigen tiefen Atemzügen inhaliert. Innerhalb von 3 min nach der Inhalation erfolgt eine Lungenfunktionsprüfung mit zweimaliger Messung, wobei der bessere FEV₁-Wert verwendet wird und die Differenz der Werte < 10% liegen soll. Der Test wird beendet, wenn es zu einem FEV₁-Abfall von mindestens 20% kommt oder die maximale Konzentration ohne signifikanten Abfall inhaliert wurde.

Für das „Five-Breath Dosimeter Protocol“ nach Chai et al. sind nur 5 Metacholin-

lin-Konzentrationen von 0,0625–16 mg/ml nötig [6]. Jeweils 2 ml der fünf Konzentrationen werden über einen per Dosimeter gesteuerten Vernebler inhaliert. Der Dosimeter sorgt manuell oder automatisch gesteuert dafür, dass nur während der Inspiration Aerosol abgegeben wird und so die gesamte Metacholin-Menge inhaliert wird.

Bei beiden Methoden wird der Test anhand der Metacholin-Konzentration bewertet, die zu einem 20%igen FEV₁-Abfall geführt hat (PC₂₀-FEV₁).

Heutzutage werden allerdings vermutlich die meisten Untersuchungen nicht mehr nach diesen aufwendigen Protokollen durchgeführt, die täglich neu von Hand hergestellte Verdünnungsreihen benötigen. Als Alternative bietet sich die „**Einzelkonzentration-Dosimeter-Methode**“ an, die von vielen Herstellern geräte- und softwaretechnisch unterstützt wird und in Spirometrie- und Bodyplethysmografie-Messplätze integriert werden kann (Abb. 4). Es wird nur mit der Metacholin-Stammkonzentration von 16 mg/ml gearbeitet. In 4 Steigerungsschritten wird durch immer längere Inhalationsdauer eine immer größere Metacholin-Menge inhaliert. Dabei wird sowohl der Vernebler bezüglich Inhalationszeit und Inhalationsvolumen als auch der Patient bezüglich Atemgasfluss und Einatmungs-/Ausatmungs-Phase überwacht, sodass die während der Inspirationszeit abgegebene Metacholin-Menge berechnet und die Verneblung bei Erreichen der Zielmenge abgebrochen werden kann. Vorteile bestehen somit durch eine effiziente Nutzung der Metacholin-Lösung, eine

Tabelle 2. Bewertungskriterien für den Schweregrad der bronchialen Hyperreagibilität bei Metacholin-Provokation

Metacholin-Provokation	PC ₂₀	PD ₂₀
Hochgradige Hyperreagibilität	< 1,0 mg/ml	< 60 µg
Mittelgradige Hyperreagibilität	1,0 – 4,0 mg/ml	60 bis < 240 µg
Grenzwertige Hyperreagibilität	4,0 – 16,0 mg/ml	240 bis < 960 µg
Normale Reagibilität	> 16 mg/ml	≥ 960 µg

exakte, automatisierte Metacholin-Dosierung mit geringer Fehleranfälligkeit sowie einer deutlich verkürzten Untersuchungszeit.

Es soll allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass im Gegensatz zur aufwendigen Validierung und Standardisierung der erstgenannten Protokolle für diese Methode nur Studien mit kleinen Fallzahlen existieren, die eine Vergleichbarkeit der Methoden zeigen [10].

Bei der „Einzelkonzentration-Dosimeter-Methode“ wird der Test anhand der kumulativen Metacholin-Dosis bewertet,

die zu einem 20%igen FEV₁-Abfall geführt hat (PD₂₀FEV₁, Tab. 2, Abb. 3).

Histamin-Provokation

Prinzipien und Vorgehensweisen standardisierter Histamin-Provokationsschemata sind vergleichbar, es existieren ähnliche Protokolle wie bei der Metacholin-Provokation. Eine Besonderheit ist die Methode nach Yan, bei der Histamin in steigenden Konzentrationen mit einem handbetriebenen Kolbenzerstäuber inhaliert wird [11]. Aufgrund der Einfachheit ist diese Methode gut transportierbar und für flächendeckende epidemiologische Untersuchungen angewandt worden.

Abbildung 3. Grafische Darstellung des FEV₁-Verlaufs unter Metacholin-Provokation. Bei einer kumulativen Metacholin-Dosis von 240 µg ist ein FEV₁-Abfall von >20 % zu beobachten. Aus der Kurve kann eine Metacholin-Dosis von 90 µg extrapoliert werden, bei der ein FEV₁-Abfall von genau 20 % erreicht worden wäre (PD₂₀FEV₁)

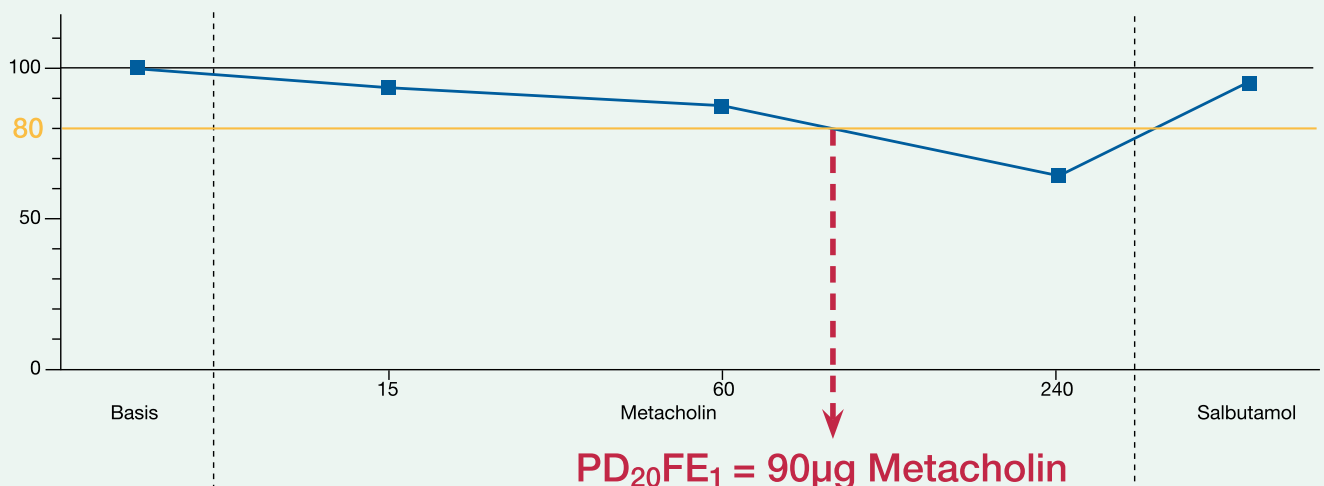


Abbildung 4: Vernebler mit Mundstück und Filter sowie Verneblerkopf zur Integration in einen Spirometrie/Bodyplethysmografie-Messplatz



Indirekte Provokationsmethoden

Kaltluft-Provokation

Kalte trockene Atemluft wird in den Atemwegen konditioniert, d. h. angewärmt und befeuchtet. Bei gezielter exzessiver Inhalation trockener Kaltluft entsteht durch den Wasserentzug aus der Atemwegsschleimhaut eine erhöhte Osmolarität, die zu Mastzelldegranulation und anderen Entzündungsreaktionen führt mit der Folge einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes. Als einphasige Untersuchung wird für 4 min mit einer definierten Hyperventilations-Atemfrequenz – 10 bis

– 15°C kalte Luft aus einem Tank geatmet. Um den Probanden dabei eukapnisch zu halten, ist die zunehmende Zugabe von CO₂ zum Atemgas notwendig. Kommt es danach zu einem FEV₁-Abfall von mindestens 9%, gilt der Nachweis einer pathologischen BHR als erbracht. Die Methode ist aufgrund eines Plateau-Effekts ohne überschießende Bronchokonstriktion sicher und scheint gut mit klinischen Daten zu korrelieren. Der Untersuchungsaufbau ist aufwendig und nicht mit kommerziell verfügbaren Geräten zu realisieren.

Körperliche Belastungsprovokation

Analog zur Kaltluft-Provokation ist das stimulierende Agens bei der körperlichen Belastungsprovokation die Hyperventilation trockener Atemluft. Der Effekt ist abhängig von der Art und Intensität der körperlichen Belastung und natürlich von Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit. Körperliche Belastung kann auf dem Laufband oder bei freiem Laufen erreicht werden. Dabei soll die Belastung nicht länger als 6–8 min dauern, da es bei längerer Anstrengung möglicherweise zu einer Erholung der induzierten Bronchokonstriktion kommt. Die Intensität der Belastung muss zu einer Steigerung der Atmung auf mindestens 50–70% des maximalen Minutenvolumens führen, um wirksam zu sein. Dies wird in der Regel erreicht mit einem Belastungspuls von 80–90% der maximalen Herzfrequenz (220 minus Alter in Jahren). Ein Fahrradergometer eignet sich weniger gut, da der nötige Belastungspuls oft nicht in 6–8 min, sondern erst bei längerer Belastung erreicht wird.

Für alle Methoden ist eine Standardisierung der verschiedenen Einflussgrößen inkl. Temperatur und Luftfeuchtigkeit notwendig. Da dies für eine freie Laufbelastung wesentlich schwerer zu erreichen ist, muss mit einer z. T. deutlich schlechteren Sensitivität gerechnet werden. Eine pathologische bronchiale Hyperreagibilität gilt als nachgewiesen, wenn es zu einem FEV₁-Abfall von mindestens 10% kommt. Im Vergleich zu direkten Provokationsmethoden ist die körperliche Belastungsprovokation zwar weniger sensitiv, dafür aber hochspezifisch.

Eine positive Belastungsreaktion identifiziert den Probanden als Asthmatiker, wogegen eine negative Reaktion Asthma keineswegs ausschließt.

Hypertone Kochsalz-Provokation

Die Inhalation von hyperosmolaren Aerosolen führt über die gleiche Endstrecke der erhöhten Osmolarität der Bronchialschleimhaut zur Provokationsreaktion. 4,5%ige NaCl-Lösung wird in 5 Schritten mit immer längeren Inhalationszeiten inhaliert. Nach jedem Schritt erfolgt eine Spirometrie. Die kumulative Menge an inhaliertem NaCl 4,5%, die zu einem FEV₁-Abfall von 15% führt, wird als PD₁₅FEV₁ angegeben und lässt eine Schweregrad-Einschätzung der bronchialen Hyperreagibilität zu. Die hyperosmolare Kochsalzinhalation verursacht regelmäßig Husten, der die Spirometrie erschwert. Allerdings kann induziertes Sputum zusätzlich diagnostisch verwendet werden.

Mannitolpulver-Provokation

Die Mannitolpulver-Provokation stellt eine Weiterentwicklung und Vereinfachung der hypertonen Kochsalz-Provokation dar. Mannitol-Trockenpulver-Kapseln sind in Dosierungen von 5, 10, 20 und 40 mg erhältlich und werden mithilfe eines kommerziell verfügbaren Trockenpulver-Inhalators mit einmaligem Sog inhaliert. Dafür ist ein inspiratorischer Spitzenfluss von mindestens 30 l/min

nötig. In 6 Steigerungsschritten werden zunehmende Mannitol-Dosen (höhere Dosen durch Verwenden mehrerer Kapseln) bis zu einer kumulativen Dosis von 635 mg inhaliert. Das Ergebnis wird als PD₁₅FEV₁ angegeben, wobei eine PD₁₅ bis 35 mg Mannitol als schwere BHR und eine PD₁₅>155 mg Mannitol als milde BHR interpretiert wird. Die Mannitolpulver-Provokation ist einfach und schnell sowie mit günstiger Ausstattung durchführbar. Wie bei anderen hyperosmolaren Provokationsmethoden ist auch bei der Mannitol-Inhalation mit kurzen Hustenepisoden zu rechnen.

Adenosinmonophosphat-Provokation

Das Purinnucleosid Adenosinmonophosphat bewirkt die bronchiale Stimulation ebenso wie andere indirekte Provokationsmethoden durch eine Mediatorausschüttung nach Mastzelldegranulation, die über Adenosinrezeptoren vermittelt ist und daher mastzellspezifischer als andere indirekte Provokationsmethoden zu sein scheint. Protokoll und technisches Vorgehen entsprechen dem bei Metacholin-Provokation. Noch ist die Adenosinmonophosphat-Provokation in erster Linie Gegenstand wissenschaftli-

cher Untersuchungen, für die Anwendung bei Kindern gibt es bisher wenige Daten.

Fazit

Die Bestimmung der bronchialen Hyperreagibilität mittels bronchialer Provokationsuntersuchungen liefert einen wichtigen Baustein in der Beurteilung eines Asthma bronchiale, der besonders bei der Erstdiagnose Asthma eine Rolle spielt, aber auch in der Verlaufskontrolle und zum Therapiemonitoring eingesetzt werden kann.

Im klinischen Alltag ist eine **Kombination von direkten und indirekten Provokationsuntersuchungen** empfehlenswert, beispielsweise durch eine Metacholin-Provokation und eine nach der Erholungsphase anschließende Laufband-Provokation. Im Falle einer positiven Reaktion kann die Diagnostik durch die Salbutamol-Inhalation als Bronchospasmodolysetest abgerundet werden.

Dr. med. Christoph Müller

Arbeitsgruppe Allergologie und Pneumologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstraße 1 | 79106 Freiburg
christoph.mueller@uniklinik-freiburg.de

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138(2):25S-30S. doi: 10.1378/chest.10-0116
- Barben J, Riedler J. Measurement of Bronchial Responsiveness in Children. In: Hammer J, Eber E, eds. Paediatric Pulmonary Function Testing. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2005; 33: 125-136
- Beardmore C, Silverman M. Airway responses: Bronchoconstrictor responsiveness. In: Silverman M, O'Callaghan CL, eds. *Practical Paediatric Respiratory Medicine*. London, Arnold, 2001: 75-81
- Busse WW. What Is the Best Pulmonary Diagnostic Approach for Wheezing Patients With Normal Spirometry? *Respir Care* 2012;57(1): 39-46
- Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138(2):18S-24S.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):309-29
- Locksley RM. Asthma and Allergic Inflammation. *Cell* 2010; 140: S. 777-783
- Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Langfassung, 2. Auflage, Version 5, Dezember 2009, Zuletzt geändert: August 2013, AWMF-Reg.-Nr.: nvl/002, S. 28, S. 90
- Riedler J. Bronchiale Reagibilität. In: Pädiatrische Pneumologie. von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U (Herausgeber). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013, S. 170
- Schulze J, Rosewich M, Riemer C, Dressler M, Rose MA, Zielen S. Methacholinechallenge. Comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 1898-1903
- Shapiro, GG, Simon RA, for the American Academy of Allergy and Immunology Bronchoprovocation Committee. 1992. Bronchoprovocation committee report. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 775-778
- Tränkner D, Hahne N, Sugino K, Hoon MA, Zuker C. Population of sensory neurons essential for asthmatic hyperreactivity of inflamed airways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, S. 11515-11520

Provokationstests in der Diagnostik der Rhinitis allergica

Mandy Cuevas, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Die Diagnostik der Rhinitis allergica stützt sich auf die Erhebung der Anamnese sowie den Nachweis der Sensibilisierung im Hauttest bzw. in der laborchemischen Untersuchung. Um jedoch die Aktualität einer allergischen Rhinokonjunktivitis nachzuweisen, ist eine Provokationstestung erforderlich. Dies kann mittels nasaler und / oder konjunktivaler Provokation erfolgen.

Nasaler Provokationstest

Die Richtlinien zur Durchführung des nasalen Provokationstests (NPT) wurden 1990 von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie herausgegeben [1] und 2003 [7] aktualisiert.

Hintergrund der Reaktion beim NPT bildet die allergische Reaktion vom Soforttyp (Typ-I-Reaktion) der Nasenschleimhaut. Das Allergen bindet an spezifisches IgE an den Mastzellen, es kommt zur Kreuzvernetzung und damit zur Degranulation der Mastzellen mit nachfolgender Freisetzung von Histamin und Entzündungsmediatoren. Daraus resultieren typische nasale Symptome wie Obstruktion, Hypersekretion, Juckreiz und Niesanfalle. Auch Fernsymptome wie Gaumenjucken, Ohrenjucken und Husten sind möglich. Der NPT ist ein Verfahren mit hoher Spezifität (96%) und Sensitivität (87%) [4].

Indikation / Kontraindikation

Der Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie der oberen Atemwege ist die häufigste Indikation für den nasalen Provokationstest.

Die Diagnostik der Rhinitis allergica erfolgt initial durch die Erhebung der Anamnese, der Durchführung eines Haut-Prick-Tests und/oder der laborchemischen Untersuchung mit dem Nachweis von spezifischem IgE im Serum. Das Vorliegen eines positiven

Hauttests und der Nachweis von spezifischem IgE im Serum weisen jedoch nur auf eine Sensibilisierung gegenüber bestimmten Allergenen hin und sind nicht gleichbedeutend mit dem Vorliegen der allergischen Erkrankung [2]. Um die Aktualität der allergischen Erkrankung bzw. des vermutlich verantwortlichen Allergens nachzuweisen, ist eine Provokation erforderlich. Der NPT ist somit indiziert bei:

- Diskrepanz zwischen Anamnese und Hauttest/Labor
- Verdacht auf Allergien durch ganzjährige Allergene (z. B. Milben, Schimmelpilze)
- Sensibilisierungen gegen mehrere saisonale Allergene, die aufgrund der zeitlich überlappenden Expositionszeiten der jeweiligen Allergene eine Zuordnung zur Symptomatik unmöglich machen.

Auch für den Nachweis der Relevanz von Berufsallergenen kommt der NPT zum Einsatz. Bei der selten vorkommenden **lokalen allergischen Rhinitis** können bei positiver Anamnese der Hauttest und der Nachweis von spezifischem IgE im Serum negativ sein. Hier führt nur der NPT zur Diagnose [9].

Bei akuten entzündlichen Erkrankungen der Nase und/oder Nasennebenhöhlen sowie in den ersten Monaten nach einer Nasenoperation ist die Durchführung eines NPT kontraindiziert. Schwierigkeiten

in der rhinomanometrischen Messung und damit der Auswertbarkeit des NPT ergeben sich bei Vorliegen einer Choanalatresie, einer Septumperforation und/oder bei ausgedehnter Polyposis nasi. Daher ist vor der Durchführung eines NPT eine endoskopische Untersuchung der Nasenhaupthöhlen erforderlich. Bestimmte Medikamente müssen vor der Durchführung eines NPT abgesetzt sein, da sie zu falsch negativen Ergebnissen führen können (Tab. 1). Dabei ist zu beachten, dass das Absetzen bestimmter Medikamente (z. B. orale Steroide oder

Tabelle 1. Karenzfristen unterschiedlicher Medikamente vor der Durchführung eines NPT

Arzneimittel	Karenzfrist
DNCG, Nedocromil	3 Tage
Kortikosteroide, nasal	7 Tage
Kortikosteroide, oral	7 Tage
Antihistaminika, nasal	3 Tage
Antihistaminika, oral	3 Tage
Alpha-Adrenergika, nasal	1 Tag
Inhalative Bronchospasmolytika	Keine
Trizyklische Psychopharmaka	3 Tage

nach [7]

trizyklische Antidepressiva) den Patienten gefährden kann. Daher sollte dies vorher mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden.

Allergienlösungen

Als Testlösungen dienen isotonische, gepufferte Lösungen mit neutralem pH-Wert und Konservierungsmittel. Die im Kühlschrank gelagerten Allergienlösungen müssen vor der Applikation der Raumtemperatur entsprechen. Die meisten Allergienlösungen sind kommerziell über die Allergiefirmen erhältlich. Bei diesen Lösungen ist sichergestellt, dass die Allergenmenge ausreicht, um bei einem klinisch relevant Erkrankten eine allergische Reaktion auszulösen. Die eingesetzten Allergenmengen sind um ein Vielfaches höher als die an einem Tag inhalierte Menge bei natürlicher Allergenexposition. Prick-Test-Lösungen sind zur Provokation ungeeignet, da sie oft

Glycerin enthalten, das lokal irritierend wirken kann [7]. Üblicherweise werden 50 – 100 µl der Test- und Allergenlösung als Tropfen oder Spray in eine Nasenseite appliziert.

Durchführung

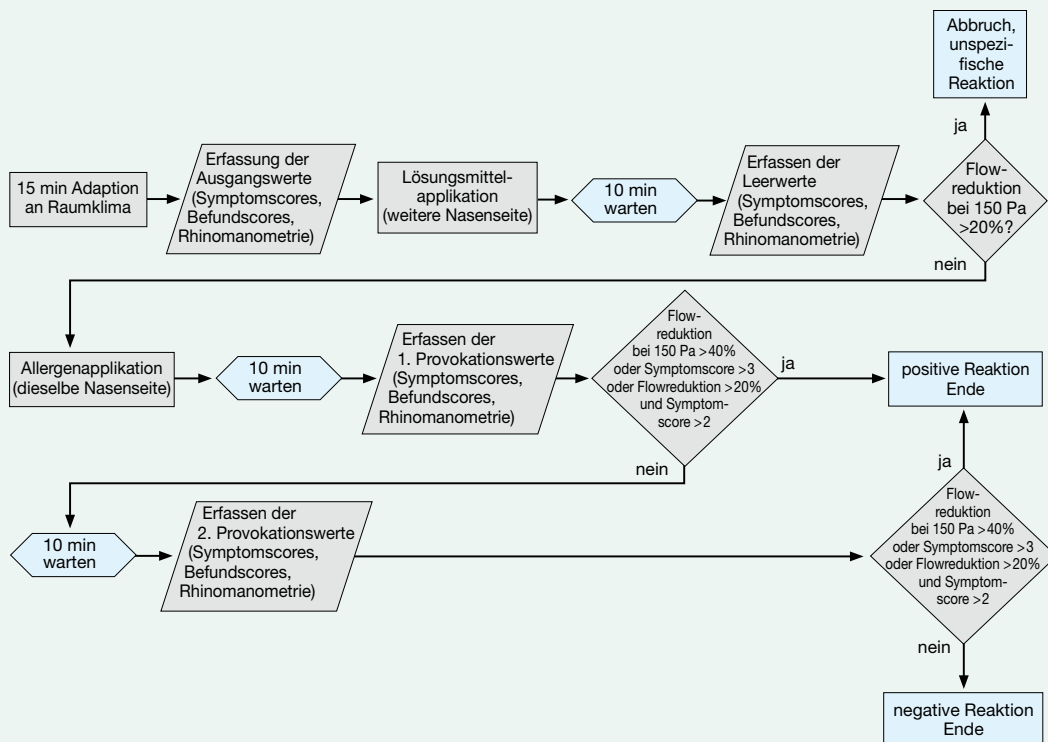
Vor der Durchführung des NPT soll sich der Patient für ca. 15 min an das Raumklima adaptieren. Weiterhin muss sichergestellt sein, dass der Patient bestimmte Medikamente nicht einnimmt bzw. eine Karenzfrist diesbezüglich eingehalten hat (Tab. 1). Das Kernstück der nasalen Provokationstestung ist die **anteriore Rhinomanometrie**.

Die anteriore Rhinomanometrie dient der Messung der Luftdurchgängigkeit durch die Nase. Mithilfe einer speziellen Atemmaske wird während der Ein- und Ausatmung die Druckdifferenz zwischen dem Naseneingang und dem Nasen-

rachenraum gemessen. Der nasale Flow (Volumenstrom [cm³/s]) wird hierbei bei der transnasalen Druckdifferenz von 150 Pa objektiviert. Herangezogen werden die jeweiligen Werte der Inspiration. Bei der **anterioren Rhinomanometrie** müssen der Nasenadapter und die Gesichtsmaske luftdicht abschließen und der Patient muss während der Messung bei geschlossenem Mund durch die Nase ein- und ausatmen.

Nach der rhinomanometrischen Leermessung wird zum Ausschluss einer nasalen Hyperreaktivität eine Kontrolllösung (isotonische Kochsalzlösung mit Konservierungsmittel) appliziert. Hierbei darf die Obstruktion der Nase im Vergleich zur Leermessung nicht mehr als 20% betragen. Zeigt sich eine 20%ige Flow-Reduktion im Vergleich zur Leermessung oder wird der Patient symptomatisch, ist eine Provokationstestung

Abbildung 1. Ablauf der nasalen Provokationstestung



nicht möglich. Die Applikation der Kontrolllösung sowie der Allergenlösung erfolgt unter Sicht durch Auftropfen z. B. mit einer Eppendorf-Pipette auf den Kopf der unteren Nasenmuschel oder durch ein Pumpdosierspray, wobei der Sprayapplikator endonasal in Richtung medianer Augwinkel gehalten werden sollte, um die untere und mittlere Nasenmuschel zu erreichen. Prinzipiell wird immer einseitig die freiere Nasenseite provoziert, die Provokation kann aber auch beidseitig erfolgen. Erfasst werden die nasale Obstruktion, die nasale Irritation, die nasale Sekretion und mögliche Fernsymptome nach 10 und ggf. erneut 20 min nach Allergenapplikation (Abb. 1).

Die **nasale Obstruktion** im Vergleich zum Lösungsmittel wird wie oben beschrieben durch die anteriore Rhinomanometrie objektiviert, d. h. nach Allergenapplikation wird die Abnahme des nasalen Flows (Volumenstrom [cm³/s]) bei der transnasalen Druckdifferenz von 150 Pa auf der initial besser durchgängigen Seite gemessen. Die **nasale Irritation** wird durch Zählen des Niesens, die **nasale Sekretion** durch Bewertung des Untersuchers und die **Fernsymptome** durch die Aussage des Patienten ermittelt. Dabei müssen nicht alle Symptome gleichzeitig auftreten.

Der NPT ist **positiv**, wenn

- Der Symptom-Score >3 ist, auch bei unveränderter Rhinomanometrie.
- Der rhinomanometrisch gemessene Flow um mehr als 40% abnimmt, auch wenn keine weiteren Symptome vorliegen.
- Der Symptom-Score >2 ist und der nasale Flow >20% abnimmt.

Insgesamt muss ein Score von 3 Punkten vorliegen. Die Bewertungskriterien für den Symptom-Score sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Bewertungskriterien für Symptom-Score

Symptom	Bewertungsschema	Punktzahl
Sekretion	Kein Sekret	0 Punkte
	Wenig Sekret	1 Punkt
	Viel Sekret	2 Punkte
Irritation	0- bis 2-mal Niesen	0 Punkte
	3- bis 5-mal Niesen	1 Punkt
	>5-mal Niesen	2 Punkte
Fernsymptome	Keine Fernsymptome	0 Punkte
	Tränenfluss und/oder Gaumenjucken und/oder Ohrenjucken	1 Punkt
	Konjunktivitis und/oder Chemosis und/oder Urtikaria und/oder Husten und/oder Luftnot	2 Punkte

nach [8]

Der NPT kann auch zum **Nachweis der ASS-Intoleranz** eingesetzt werden. Die Provokation kann ambulant im Krankenhaus erfolgen und wird analog der oben beschriebenen Testung durchgeführt, wobei als Kontrolllösung 80 µg 0,9% NaCl und für die Provokation 0,5–2 mg (bis 16 mg) Lysin-ASS dient, welches mittels einer Eppendorf-Pipette auf den Kopf der unteren Nasenmuschel getropft wird [5].

Fazit für die Praxis

Der NPT ist die Referenzmethode für die Diagnose IgE-vermittelter allergischer Soforttypreaktionen. Er wird plazebo-kontrolliert im Vergleich zu einer allergenfreien Kontrolllösung durchgeführt. Das Allergen wird mittels Pumpdosierspray oder Pipette in die Nase appliziert. Ein positives Ergebnis der nasalen Allergenprovokation zeigt sich in Reaktionen der Nasenschleimhaut wie Obstruktion, Niesreiz, Sekretion und/oder Fernsymptomen. Zu beachten ist das vorherige termingerechte Absetzen antiallergischer Medikamente, von Immunsuppressiva und Psychopharmaka [8].

Konjunktivaler Provokationstest

Weniger aufwendig als der NPT wird mit dem konjunktivalen Provokationstest (KPT) die Reaktion der Augenschleimhaut auf ein Allergen untersucht. Auch hierbei handelt es sich um eine IgE-vermittelte Reaktion vom Soforttyp. In einer Studie von Riechelmann et al. zeigten sich eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität 87% [6].

Indikation / Kontraindikation

Wie der NPT dient der KPT zum Nachweis der Aktualität der allergischen Erkrankung. Er wird überwiegend eingesetzt, wenn der NPT kontraindiziert oder aus zeitlichen und apparativen Gründen nicht durchführbar ist. Der KPT ist daher ebenfalls indiziert bei Diskrepanz zwischen Anamnese und Hauttest/Labor, bei Verdacht auf Allergien durch ganzjährige Allergene (z. B. Milben, Schimmelpilze) sowie bei Sensibilisierungen gegen mehrere saisonale Allergene, die aufgrund der Überschneidung im Pollenflug der Symptomatik zeitlich nicht eindeutig zugeordnet werden können. Häufig wird er

Abbildung 2. Durchführung eines konjunktivalen Provokationstests



Abbildung 3. Positive Reaktion im KPT



in klinischen Studien eingesetzt. Kontraindiziert ist der KPT bei allen Erkrankungen des Auges. Wie auch beim NPT ist eine Karenzfrist für bestimmte Medikamente einzuhalten.

Durchführung

Als Testlösungen werden die der nasalen Provokation eingesetzt. Das Unterlid eines Auges wird ektropioniert und zunächst die Kontrolllösung in den unteren Bindehautsack getropft (Abb. 2).

Kommt es nach 10 min zu keiner Reaktion, kann die Allergentestung am anderen Auge in gleicher Weise in aufsteigender Konzentration durchgeführt werden. Es wird mit einer Verdünnung von 1:10 begonnen und bei negativer Reaktion nach jeweils 10–15 min gesteigert. Sobald eine positive Reaktion zu verzeichnen ist, wird der Test beendet. Positive Reaktionen sind Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Tränenfluss und/oder Rötung des Auges (Abb. 3) bis hin zu ausgeprägteren Reaktionen wie Blepharospasmus, Lidschwellung und Chemosis. Die allergische Reaktion wird in 4 Stadien eingeteilt:

- **Stadium I:** Juckreiz, Rötung, Fremdkörpergefühl
- **Stadium II:** wie Stadium I + Tränenfluss, Injektion der Conjunctiva bulbi
- **Stadium III:** wie Stadium II + Injektion der Conjunctiva tarsi, Blepharospasmus
- **Stadium IV:** wie Stadium III + Chemosis und Lidschwellung

Fazit für die Praxis

Der KPT ist im Vergleich zum NPT ein einfach durchzuführender und weniger aufwendiger Test und liefert reproduzierbare Ergebnisse [6]. Das Allergen wird hierbei in den unteren Bindehautsack in Tropfenform appliziert. Zur Dokumentation sollten Fotoaufnahmen vor und nach Provokation durchgeführt werden [3].

Dr. med. Mandy Cuevas

Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde
Funktionsbereich Allergologie/ Rhinologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden
mandy.cuevas@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- 1 Bachert C, Berdel D, Enzmann H et al. Richtlinien für die Durchführung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Allergologie* 1990; 2: 53-5
- 2 Garcia-Ramos Alonso E, Fernandez-Caldas E, Selznick MJ, Lockey RF. Respiratory allergies and skin test reactivity in high school students in Tenerife, Canary Islands, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 19-26
- 3 Hildebrand T. Konjunktivaler Provokationstest. In: Heppt W, Bachert C. *Praktische Allergologie*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag 2011: 211-212
- 4 Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-6
- 5 Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L et al. EAACI / GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62(10): 1111-8
- 6 Riechelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of Conjunctival and Nasal Provocation Test in Allergic Rhinitis to House Dust Mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 51-59
- 7 Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O et al. Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Sektion HNO) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie. *Laryngo-Rhino-Otol* 2003; 82(3): 183-188
- 8 Riechelmann H, Hauswald B. Nasaler Provokationstest. In: Heppt W, Bachert C. *Praktische Allergologie*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag 2011: 198-205
- 9 Rondón C, Campo P, Zambonino MA et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1026-31

DER PNEUMOLOGISCHE FALL

„Antibiotika-refraktäre Pneumonie“

Christian Denne, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Ludwigsburg

Diskutiert wird der Fall eines 13-jährigen, bis dahin allgemein gesunden Mädchens, das sich mit Husten und seit 1 Woche andauerndem hohem Fieber vorstellte. Radiologisch zeigten sich Infiltrate wie bei einer atypischen Pneumonie. Verschiedene Antibiotika konnten die Beschwerden nicht lindern, insgesamt war das Mädchen aber trotz Fieber und Gewichtsverlust bei Appetitlosigkeit klinisch nur wenig beeinträchtigt. Bei der körperlichen Untersuchung fiel ein netzartiges, rot-bläuliches Exanthem an beiden Unterschenkelbeugeseiten auf.

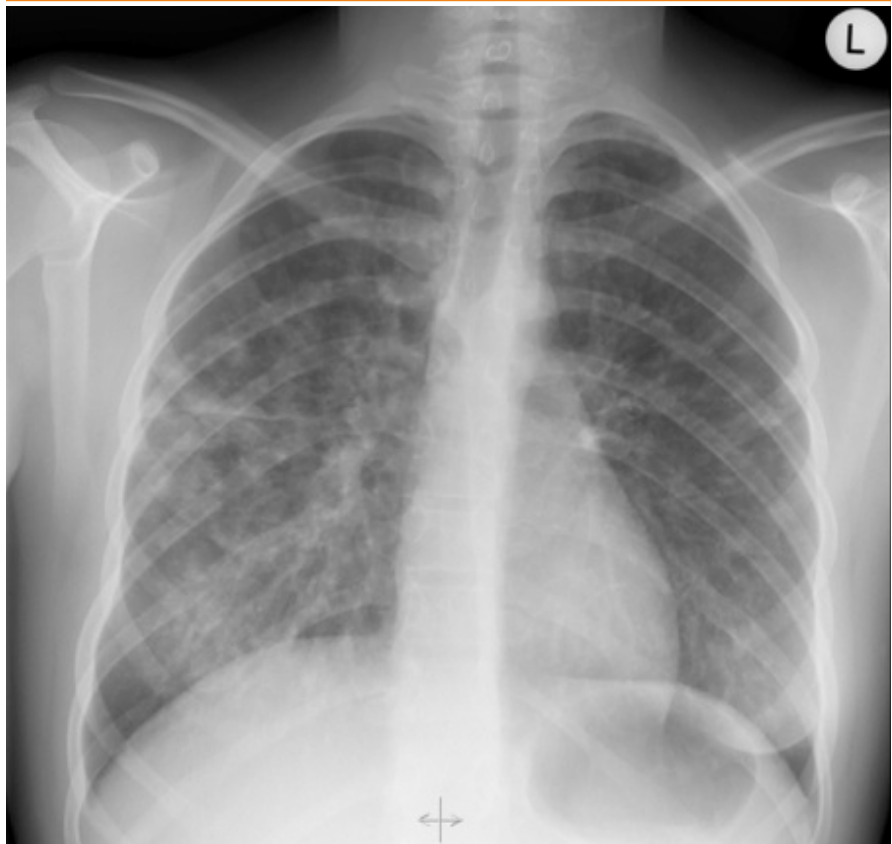
Anamnese

Die 13-jährige Patientin stellte sich mit seit 1 Woche dauerndem hohem Fieber bis 40°C bei Zeichen eines oberen Luftwegsinfekts zunächst bei einem HNO-Arzt vor, der eine antibiotische Therapie mit Doxycyclin über 5 Tage einleitete. Der Husten und das Fieber mit z. T. vermehrtem nächtlichen Schwitzens persistierten jedoch. Daher kam das Mädchen abends in eine pädiatrische Notfallambulanz, wo eine Röntgenaufnahme des Thorax beidseitige fleckige Infiltrate v. a. im rechten Unter- und Mittelfeld zeigte (Abb.1).

Bei einem CRP von 80 mg/l und Verdacht auf atypische Pneumonie wurde Clarithromycin verschrieben. Nach weiteren 3 Tagen ohne Entfieberung wies der behandelnde Kinderarzt das Mädchen zur weiteren Diagnostik stationär ein, auch weil sie nun über eingeschränkte körperliche Belastbarkeit klagte.

Die Anamnese ergab, dass die Patientin bisher gesund gewesen war, aber aufgrund von Appetitlosigkeit innerhalb des letzten halben Jahres circa 10 kg abgenommen habe (keine gewollte Diät). Es seien keine Allergien bekannt. Ein regelmäßiger Tierkontakt bestehe nicht und es gab keinen Auslandsaufenthalt in den vorangegangenen Monaten. Laut Impfpass war die Patientin gemäß STIKO-Empfehlungen geimpft. Die Familienanamnese sei unauffällig.

Abbildung 1. Röntgenbild des Thorax p.-a. Fleckige, bipulmonale Zeichnungsvermehrungen, v. a. im rechten Unter- und Mittelfeld, bildmorphologisch vereinbar mit pneumonischen Infiltraten



Körperlicher Status

13-jähriges Mädchen in reduziertem AZ, Gewicht 60,1 kg (80. Perzentile), Körpergröße 165,5 cm (69. Perzentile), arterieller Blutdruck normwertig, SpO₂ bei Aufnahme und im stationären Verlauf immer >97%, Eupnoe, Lungen beidseits gut belüftet, keine RG's, bei Inspiration leichter

lokalisierter rechtsthorakaler Schmerz. Cor, Abdomen, HNO, Neurostatus regelrecht, keine Lymphadenopathie. Haut: An beiden Unterschenkelbeugeseiten beidseits angedeutet netzartiges, rot-bläuliches Exanthem, nicht erhaben, nicht wegdrückbar, keine Druckdolenz, kein Pruritus (Abb. 2).

Abbildung 2. Livedo racemosa an beiden Waden



- Leukozyten $4,7 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (untere Norm),
- Thrombozyten $146 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (Norm < 150), im Verlauf minimal $76 \times 10^3 / \mu\text{l}$,
- C4-Komplement 6,6 mg/dl (Norm 10–40),
- BSG 93 mm/h (Norm < 13),
- CRP 43,0 mg/l (Norm < 5).

Der direkte Coombs-Test war positiv mit Nachweis von Wärmeautoantikörpern. Zudem zeigten sich eine Eiweißausscheidung im Urin von 875,3 mg/24h (= mäßige Proteinurie) und eine grenzwertige Kreatininclearance (68 ml/min). Die Proteindifferenzierung (Urin-SDS) ergab eine mittelgradige, gemischte, selektiv glomeruläre und inkomplett tubuläre Proteinurie.

Unauffällig waren folgende Laborwerte: LDH, Harnsäure, kapilläre Blutgasanalyse, Immunglobuline, Impftiter, ANCA's, Blutkultur, Infektionsdiagnostik auf CMV, HSV, EBV, Legionellen, Coxiella, Chlamydien, Mykoplasmen, Pneumocystis, Atemwegsviren, Aspergillus, Candida, Tuberkulose.

Verlauf und Diagnosestellung

Trotz intravenöser Antibiotikagabe über insgesamt 14 Tage (zunächst Cefuroxim über 4 Tage, dann zusätzlich Gentamycin und Clarithromycin über 4 Tage, anschließend Umstellung auf Piperacillin/Tazobactam über 6 Tage) kam es nicht zur Entfieberung. Es folgte eine symptomatische Behandlung des Fiebers mit Metamizol und Ibuprofen, zusätzlich anfangs eine intravenöse Rehydratation. Stationär nahm die Patientin zunächst weiter an Gewicht ab bei ausgeprägter Inappetenz und Nachtschweiß. Sie war sonst nur klinisch mäßig beeinträchtigt und zu keinem Zeitpunkt bestand zusätzlicher Sauerstoffbedarf. Der Hautausschlag an den Unter-

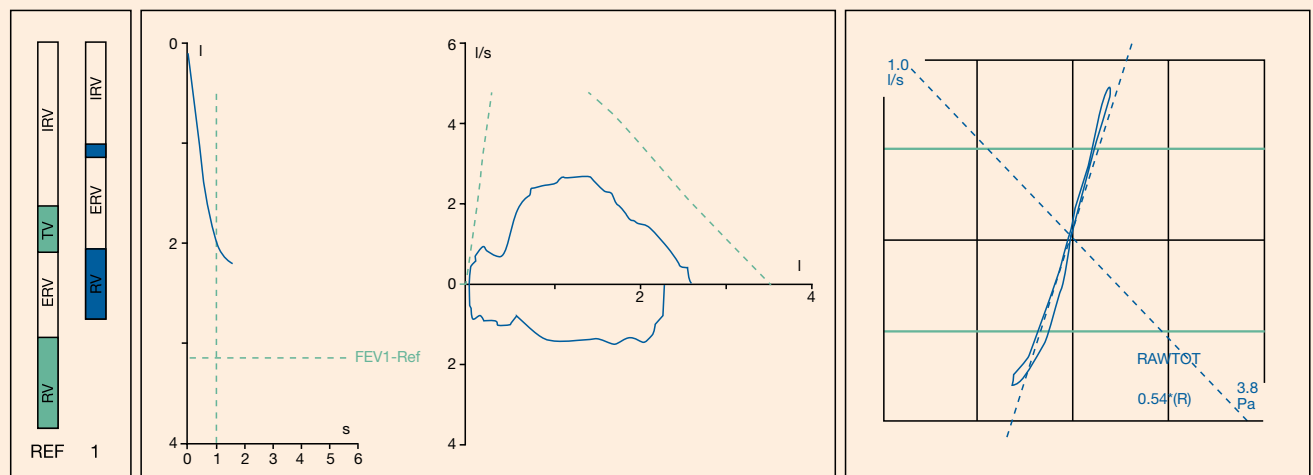
Auffällige Laborwerte bei Aufnahme

Es ergaben sich folgende auffällige Laborwerte:

- Normochrome normozytäre Anämie: Hb 10,7 g/dl (Norm 12,3–15,3), MCV 83fl (Norm 77–96),

Die Doppelstrang(ds)-DNA im Serum stellte sich deutlich erhöht mit > 250 IU/ml dar, auch für die antinukleären Antikörper (ANA) ergab sich ein hoch positiver IgG/IgM-Wert (Immunfluoreszenz).

Abbildung 3. Bodyplethysmografie in Ruhe: milde Restriktion, keine relevante Obstruktion. DLCO normwertig (84% / Soll)



Parameter	Einheit	Soll	Wert	%-Soll
IVC	l	3,59	2,40	67
FEV ₁	l	3,15	2,26	72
FEV ₁ /IVC	%	84	94	112
MEF25–75	l/s	3,72	2,33	62
sRAW	kPa*s	0,61	1,08	178
TLC	l	4,79	3,46	72

schenkeln persistierte, zudem zeigten sich vereinzelt ähnliche rötlich-bläuliche Auffälligkeiten palmar.

Laborchemisch war die hohe BSG bei nur mäßiger CRP-Erhöhung ein Hinweis auf einen chronisch entzündlichen Prozess. Die erweiterte Diagnostik ergab keine Hinweise auf einen Immundefekt, eine Neoplasie oder eine Infektion durch einen spezifischen Erreger. Bis auf einmaligen Husten mit Blutfäden traten keine Blutungszeichen auf. EKG und Echokardiografie waren unauffällig.

Bei therapieresistentem Verlauf wurde dann 1 Woche nach Aufnahme eine Lungenfunktionstestung durchgeführt (Restriktion). Es folgten ein Thorax-CT (beidseitig diffus verteilte kleinfleckige, teils auch tree-in-bud-artig konfigurierte Verdichtungen, entlang des rechten superiores Interlobus streckenweise konfluierend: Verdacht auf interstitielle Pneumonie, Abb. 4a, b) sowie eine Bronchoskopie (inspektorisch unauffälliger Befund) mit BAL zum Ausschluss einer Sarkoidose oder eines infektiösen Erregers, zusätzlich eine transbronchiale Lungenbiopsie aus dem betroffenen Lungenareal

Tabelle 1. Diskutierte und verworfene Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnose	Verworfen v. a. wegen
Neoplasie, z. B. Lymphom	kein Anhalt in der Biopsie
Bakterielle Pneumonie	kein Ansprechen auf mehrere Antibiotika
Pilz-Pneumonie	Aspergillus und Candida-Ag negativ
Wegener-Granulomatose	keine Granulome nachweisbar, negativer cANCA-Titer
Tuberkulose	Labor, Biopsie unauffällig
Sarkoidose	Biopsie, BAL untypisch
Churg-Strauss-Syndrom	fehlende Eosinophilie, keine Obstruktion, kein pANCA
Bronchiolitis obliterans / organisierende Pneumonie (BOOP)	kein Anhalt in der Biopsie
Exogen-allergische Alveolitis	fehlende anamnestic Hinweise

(mäßiggradige chronische und floride, führend interstitielle Alveolitis mit geringgradiger septaler Fibrose, Abb. 5).

Aufgrund der persistierenden Symptome und nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen (Tab. 1) wurde der Verdacht auf eine autoimmunologische Erkrankung gestellt. Im Labor waren hochtitrig positive ANAs und anti-ds DNA Antikörper, ebenso Wärmeautoantikörper nachweisbar, sodass wir bei der Patientin einen systemischen Lupus erythematodes (SLE) dia-

gnostizierten [1]. Die dann nachgeforderten Cardiolipin-Antikörper und das Lupusantikoagulans wurden ebenso nachgewiesen. Eine ursprünglich geplante Knochenmarkpunktion erfolgte danach nicht mehr.

Krankheitsbild des SLE

Oft beginnt ein systemischer Lupus erythematodes nur mit allgemeinen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Gewichtsverlust und Lymphknotenschwellungen. Langsam zunehmende oder plötzlich auftretende Haut-

Abbildung 4a, b: CT-Thorax: In beiden Lungenflügeln diffus verteilte kleinfleckige, teils auch tree-in-bud-artig konfigurierte, teils konfluierende Verdichtungen, vereinbar mit interstitieller Pneumonie

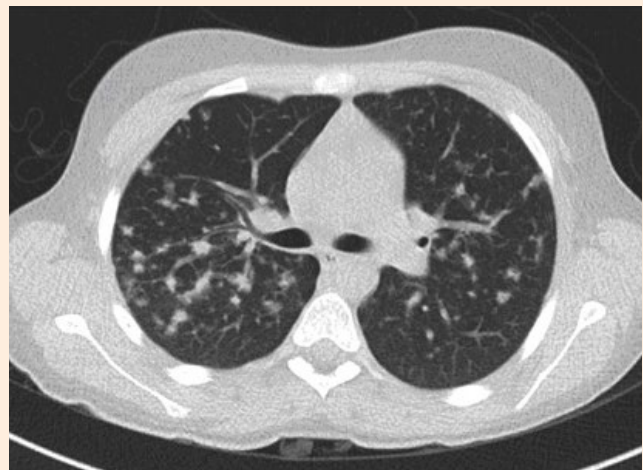
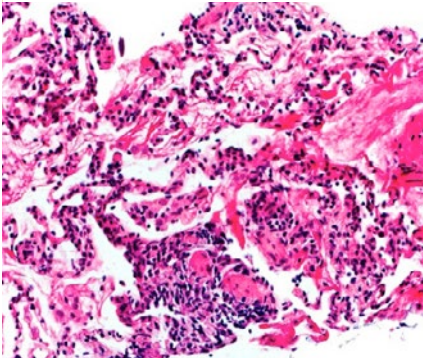


Abbildung 5. Herdförmige Verbreiterung der Alveolarepten mit einem schütterem, führend lymphozytären, teilweise gering histiozytären und plasmazellreichen Entzündungsinfiltrat, passend zu einer Alveolitis (HE-Färbung)



ausschläge lichtexponierter Hautpartien (Gesicht, Dekolleté) sind typisch, insbesondere wenn die Haut der Sonne ausgesetzt ist. Nach einiger Zeit kommen meist auch Gelenksbeschwerden hinzu. Subklinische pulmonale Befunde (ggf. intermittierendes Hüfteln) im Sinne einer chronischen Pneumonitis finden sich bei 60–70% der SLE-Patienten. Häufig finden sich eine Verminderung der Diffusionskapazität, eine restriktive Ventilationsstörung sowie Auffälligkeiten in der Bildgebung. Bei Erwachsenen sind SLE-assoziierte interstitielle Pneumopathien (Prävalenz <10%) mit histopathologisch heterogenem Muster (RBILD:

respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, UIP: usual interstitial pneumonia, COP: kryptogen organisierende Pneumonie) beschrieben [6].

Andere Lungensymptome bei dieser Kollagenose sind die sterile Pleuritis (30–50% bei Kindern im Laufe der Erkrankung [2]; die intermittierenden Schmerzen des Mädchens bei Inspiration passen dazu) mit und ohne größeren Pleuraerguss [3], seltener akute Lungenblutung (5%), eine pulmonale Hypertonie sowie die akute Lupus-Pneumonitis, welche sich unter dem Bild eines ARDS zeigen kann [5]. Als Rarität ist bei SLE ein „Shrinking-lung“-Syndrom mit Zwerchfellhochstand beschrieben.

Die Bronchoskopie dient insbesondere bei akuten Formen differenzialdiagnostisch zur Erregersuche, dem Ausschluss von malignen und granulomatösen Erkrankungen. Ein für SLE typisches zytologisches Muster in der BAL gibt es nicht.

Diskussion und Therapie

Zwar fehlen bei unserem Kind die pathognomonischen Hautbefunde im Gesicht und die häufig vorkommende Arthritis, jedoch sind die interstitiellen Lungenveränderungen, die Proteinurie (Verdacht auf Lupus-Nephritis), die Allgemeinsymptome sowie die Auffälligkeiten im Blutbild und in der Immundiagnostik stark hinweisend auf diese Erkrankung (mehr als

4 von 11 ACR-Kriterien für SLE sind positiv) [7] www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-061.html. Der Lungenbefund ist als Pneumonitis zu werten. Interessant ist, dass zunächst die Lungenproblematik im Vordergrund stand. Wie bei unserer Patientin wird eine Pneumonitis nicht selten zunächst als bakterielle oder virale Pneumonie fehlgedeutet. Auch bei anderen Kollagenosen kann eine Lungensymptomatik vorausgehen oder auch nur als einziges Symptom vorliegen [4].

Bei der Patientin wurde mit Methylprednisolon-Pulsen begonnen sowie eine Therapie mit MycophenolatMofetil und Hydroxychloroquin eingeleitet. 3 Monate nach Stellen der Diagnose wird die Müdigkeit nach und nach besser, pulmonale Probleme bestehen nicht mehr.

Fazit

Bei Verdacht auf eine Pneumonie, aber fehlendem klinischem Ansprechen auf eine adäquate antibiotische Therapie sollten auch Erkrankungen aus dem rheumatologisch-immunologischen Formenkreis in die differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden.

Dr. med. Christian Denne M. A.

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Ludwigsburg
Posilipostraße 4 | 71640 Ludwigsburg
christian.denne@kliniken-lb.de

Literatur

- 1 Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005; 146(5):648
- 2 Delgado EA, Malleon PN, Pirie GE et al. The pulmonary manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19(5): 285
- 3 Keane M, Lynch J. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55(2):159-66
- 4 Nagel F, Burmester H, Feilcke M. Pulmonale Manifestationen von Autoimmunerkrankungen und neue Therapieoptionen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163: 550-9
- 5 Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(4):469-80
- 6 Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004; 25(3): 549-59
- 7 Tenbrock K, Horneff G. Systemischer Lupus erythematosus Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Systemischer Lupus erythematosus. AWMF-Register Nr. 027 / 061, Klasse: S1

SERIE QUARTHEFT: AKTUELLE FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

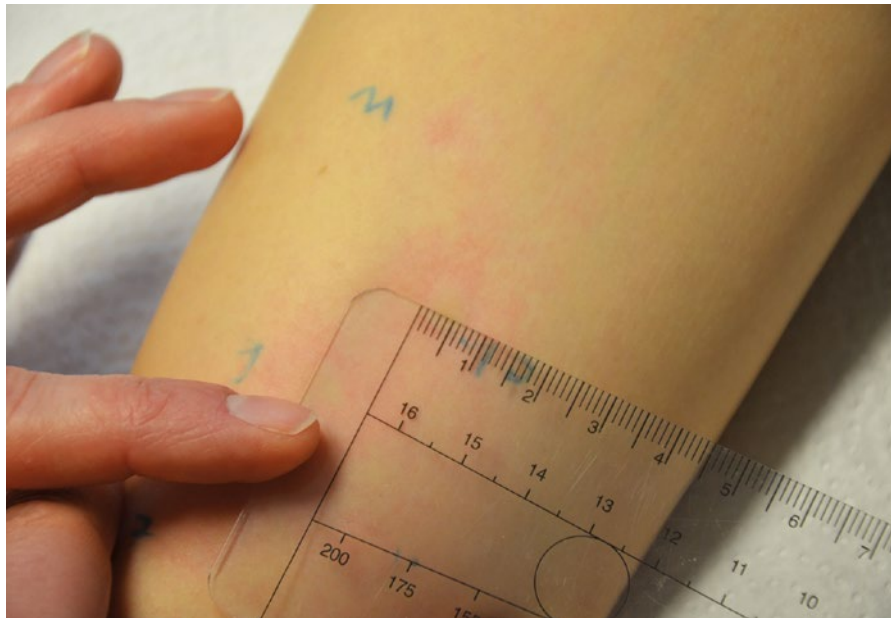
Wie bewerte ich die Quaddelgröße im Pricktest korrekt?

Peter Fischer, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Kinderpneumologie und Umweltmedizin

Frage: Ich habe eine Frage zum Allergietest: Wie verhält es sich mit der Quaddel im Pricktest? Zählt die Quaddelgröße relativ zur Histaminquaddel oder die absolute Größe der Quaddel in Millimetern?

Dr. med. Peter J. Fischer antwortet:

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen werden beim Pricktest eine Positivkontrolle mit einer Histaminlösung sowie eine Negativkontrolle mit einer NaCl-Lösung (evtl. zusätzlich mit Hilfsstoffen versehen, welche auch in den Allergenlösungen enthalten sind) mitgeführt. Die Positivkontrolle weist im positiven Falle nach, dass die Haut auf Histamin mit einer Quaddel und/oder einem Erythem reagiert. Die Negativkontrolle soll eine Hyperreagibilität der Haut im Sinne einer Urtikaria factitia ausschließen helfen und die Beurteilung möglicherweise dadurch entstehender falsch positiver Reaktionen erleichtern.



Mit der Histaminkontrolle wird lediglich die Wirkung von Histamin auf die Blutgefäße mit Bildung eines Ödems in der oberen Dermis überprüft, nicht jedoch die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen, wie dies bei einer positiven Reaktion auf eine Allergenapplikation geschieht. Die individuelle Reagibilität auf Histamin ist sehr unterschiedlich. Beispielsweise fallen die Quaddelgrößen auf Histamin bei Kleinkindern auf Histamin kleiner, bei dunkel pigmentierten Personen dagegen größer aus [1].

Zur Bewertung der Testergebnisse gibt es unterschiedliche Empfehlungen:

- Die amerikanische Leitlinie sieht einen Pricktest als positiv an, wenn die Allergenquaddel mindestens 3 mm größer als die Negativkontrolle ist [1].
- Die Bewertung über den Hautindex (HI) sieht eine positive Reaktion als gegeben an, wenn – neben der absoluten Größe der Quaddeln von ≥ 3 mm – ein Verhältnis von Allergenquaddel zur Histaminquaddel (A/H) von $\geq 0,6$ besteht [2].
- Die Empfehlung der aktuellen deutschen Leitlinie lautet: Als positive Testreaktion gilt beim Pricktest ein mittlerer Durchmesser der Allergenquaddel von ≥ 3 mm oder eine Quad-

delfläche von ≥ 9 mm². Der mittlere Quaddeldurchmesser wird ermittelt durch die Summe aus dem größten Durchmesser und dem größten hierzu senkrechten Durchmesser (in Millimetern) geteilt durch 2. Die Histaminquaddel soll mindestens 3 mm, die Negativkontrolle ≤ 2 mm im mittleren Durchmesser sein. Eine Bewertung der Testreaktion in Relation zur Histaminquaddel wird nicht empfohlen [3].

Fazit: Für die Routinediagnostik ist die Anwendung der Beurteilungskriterien der deutschen Hauttest-Leitlinie sinnvoll. In Zweifelsfällen können zusätzlich

der Hautindex und das Verhältnis der Allergenquaddel zur Negativkontrolle hilfreich sein.

Dr. med. Peter J. Fischer

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin
Allergologie – Kinderpneumologie –
Umweltmedizin
Mühlberg 11 | 73525 Schwäbisch Gmünd
info@kinderarzt-dr-fischer.de

Literatur

- 1 Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (Suppl 3): S1-148
- 2 Niggemann B, Wahn U. Pädiatrische Allergologie auf einen Blick. UNI-MED Verlag, 3. Auflage 2005; S. 95-96
- 3 Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Abstimmung mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo J* 2010; 19: 402-15

Das „Quartheft“ erscheint viermal jährlich mit Unterstützung der Firma **ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG**, Hermann-Körner-Straße 52, 21465 Reinbek. Die Schriftleiter Prof. Dr. Bodo Niggemann (Berlin) und Dr. Frank Friedrichs (Aachen) 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.

FÜR SIE GELESEN – AUS DER WAG SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE

Negatives klinisches Ergebnis einer Gräserpollen-SCIT-Studie

Hintergrund. Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist ein Erfolg versprechender immunmodulierender Therapieansatz zur Behandlung IgE-vermittelter Allergien. Die zur Verfügung stehenden Präparate zur subkutanen (SCIT) und sublingualen Immuntherapie (SLIT) sind aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung allerdings nicht vergleichbar. Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt die Durchführung einer SIT nur mit solchen Präparaten, für die ein entsprechender Nachweis der Wirksamkeit aus entsprechenden Studien vorliegt.

Studiendesign. Eine europäische multi-zentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-II/III-Doppelblind-Studie untersuchte Sicherheit und Wirksamkeit zweier verschieden hoher Erhaltungs-

dosen eines Gräserpollen-SCIT-Präparats (AVANZ® *Phleum pratense*, ALK), das laut Hersteller bei erniedrigter Allergendosis und einer zugunsten des Adjuvans Aluminiumhydroxid (ALUM) optimierten Allergen-/ALUM-Ratio nur einer kurzen initialen Dosissteigerungsphase und einer niedrigeren Erhaltungsdosis als herkömmliche Präparate bedarf.

N=450 erwachsene Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren mit dokumentierter klinisch relevanter Gräserpollen-induzierter allergischer Rhinokonjunktivitis (ARK), mit oder ohne begleitendes Asthma bronchiale, wurden in die Studie eingeschlossen. Es erhielten letztlich n=130 Patienten für ca. 1 Jahr sechswöchentlich die Erhaltungsdosis „15000 SQ+ – Einheiten“, n=135 Patienten die

Erhaltungsdosis „4000 SQ+ – Einheiten“ und Plazebo n=129 Patienten.

Der **primäre Endpunkt** für die Wirksamkeit war ein in anderen Studien des Herstellers bereits verwendeter kombinierter Rhinokonjunktivitis-Score, der sich aus einem Symptom-Score und einem Bedarfs-Medikations-Score zusammensetzte.

Ergebnisse. Für diesen primären Endpunkt ergaben sich im Verlauf der Gräserpollensaison keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden aktiven Behandlungsgruppen und der Plazebo-Gruppe. Auch hinsichtlich der anderen sekundär evaluierten klinischen Parameter (Rhinokonjunktivitis-Symptom-Score, Medikations-Score, Lebensqualität, Asthma-Symptome, Bedarf

an Asthma-Medikation) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen, auch wenn die numerischen Unterschiede insgesamt einen Trend für einen Vorteil der aktiven Behandlung gegenüber Placebo anzuzeigen schienen.

Demgegenüber ließen sich bei den untersuchten In-vitro-Parametern nach logarithmischer Datentransformation in beiden Gruppen der Verum-Behandelten gegenüber der Placebogruppe signifikante dosisabhängige immunologische Reaktionen nachweisen, so ein Anstieg von *Phleum pratense*-spezifischem IgG4 und ein Anstieg von IgE-blockierendem Faktor gegen *Phleum pratense*. Bei der **Sicherheitsanalyse** fanden sich zumeist leicht- bis mittelgradige Reaktionen, am häufigsten Lokalreaktionen an der Einstichstelle. Elf systemische Reaktionen wurden berichtet, eine in der Placebogruppe und 10 in der Hochdosisgruppe, darunter 5 mit Beteiligung der Atemwege und ein Fall mit Kreislaufsymptomatik. Es trat kein anaphylaktischer Schock auf. Im Verlauf der Studie wurde keine Aluminium-Akkumulation in Serum oder Urin festgestellt.

Kommentar. Hier wurde eine Studie mit negativem Ergebnis bezüglich der klinischen Wirksamkeit einer einjährigen Gräserpollen-SCIT bei ARK publiziert. Es entspricht definitiv einer guten wissenschaftlichen Praxis, auch negative Ergebnisse zu veröffentlichen. Im Gegensatz zu den primären und sekundären klinischen Endpunkten zeigten die bei den Studienteilnehmern gemessenen immu-



nologischen Parameter nachweisbare immunstimulierende Effekte der Verum-Behandlungen an. Als möglicher Grund für die nicht nachweisbaren signifikanten Unterschiede zwischen klinischem Verum- und Placebo-Effekt wird von den Autoren v. a. der in dem Untersuchungsjahr 2012 relativ niedrige Gräserpollenflug (im Mittel 27 Körner/m³/Tag, gesamt 47 Tage, mit großen regionalen Unterschieden) diskutiert. Eine andere plausible Erklärung für den mangelnden klinischen Erfolg der aktiven Behandlung mag die niedrige Anzahl von vor Beginn der Gräserpollensaison verabreichten Dosen, im Mittel 9 pro Patient, gewesen sein. Außerdem ist die maximale Allergendosis absolut niedriger als in Vergleichspräparaten derselben Firma. Das Ziel einer Verstärkung des Therapieeffekts durch die relative Erhöhung der

Adjuvansdosis (obwohl absolut niedriger als in den Vergleichspräparaten) wurde hier klinisch nicht erreicht, obwohl dies in Tierversuchen vorher so zu erkennen war [1]. Die unerwünschten systemischen Reaktionen in der Hochdosisgruppe waren mit 6% vergleichbar zu Beobachtungen aus anderen SCIT-Studien [2].

Um Relevanz und Effizienz des Prinzips „Reduktion der Allergendosis durch relative Erhöhung des Adjuvans“ zu beweisen, werden letztlich weitere klinische Wirksamkeitsstudien mit dem Präparat durchgeführt werden müssen. Gegebenenfalls kann unter günstigeren Untersuchungsbedingungen (z. B. auch unter Zuhilfenahme einer Pollenkammer) eine über die Immunstimulation hinausgehende, für die Patienten relevante klinische Wirksamkeit des Präparats nachgewiesen werden, sodass das Präparat dann leitliniengerecht für die SCIT empfehlenswert würde.

Prof. Dr. med. Antje Schuster

für die **WAG SIT**
(Sprecher Dr. med. Michael Gerstlauer)

Literatur

- 1 Rast C, Lund L, Lund G et al. An alternative allergen: adjuvant formulation potentiates the immunogenicity and reduces allergenicity of a novel subcutaneous immunotherapy product for treatment of grass-pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1356-68
- 2 Winther L, Arnved J, Malling H-J, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy. A prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 254-260

Originalstudie: Kleine-Tebbe J, Walmar M, Bitsch-Jensen K, Decot E, Pfaar O, Hernández Fernández de Rojas D, Rodriguez F. Negative Clinical Result from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy of Two Doses of Immunologically Enhanced, Grass Subcutaneous Immunotherapy Despite Dose-Dependent Immunological Response. *Clin Drug Investig* 2011; 34: 577-86

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (17)

Kaposi-Sarkom nicht nur bei HIV-Infektion: OX40, STIM1 u. a. Defekte

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

Das Kaposi-Sarkom (KS), ein Tumor ausgelöst durch das humane Herpesvirus Typ 8 (HHV8), ist den meisten Lesern als endothelialer Tumor und typische AIDS-Manifestation bekannt. 2013 wurde von Byun et al. ein neuer angeborener Immundefekt beschrieben, der verdeutlicht hat, dass auch angeborene Immundefekte als Ursache eines Kaposi-Sarkoms mit in Erwägung gezogen werden müssen [3].

Das KS ist beim Kind eine Rarität, auch bei HIV-infizierten Kindern (Abb. 1, Abb. 2). Noch seltener ist es in Abwesenheit einer HIV-Infektion. Bisher wurden nur 3 Kinder mit angeborenen Immundefekten und KS beschrieben:

1. Ein türkisches Kind mit autosomal rezessivem komplettem IFN- γ Rezeptor-1 (IFN- γ R1) Defekt hatte neben dem KS eine mykobakterielle Erkrankung.
2. Ein tunesisches Kind mit Wiskott-Aldrich-Syndrom hatte neben dem KS ein EBV-Lymphom (EBV: Epstein-

Barr-Virus). Hier lag somit keine isolierte Anfälligkeit gegenüber dem KS vor.

3. Nur das dritte Kind, ebenfalls aus der Türkei, bei dem ein STIM1-Defekt (STIM: stromal interaction molecule) zugrunde lag, erkrankte isoliert am KS mit fatalem Ausgang.

Bei der Indexpatientin von Byun et al. (2013) handelte es sich um eine 1994 geborene Frau aus einer konsanguinen Familie, bei der sich bereits mit 9 Jahren ein klassisches KS entwickelt hatte [3]. Daneben litt

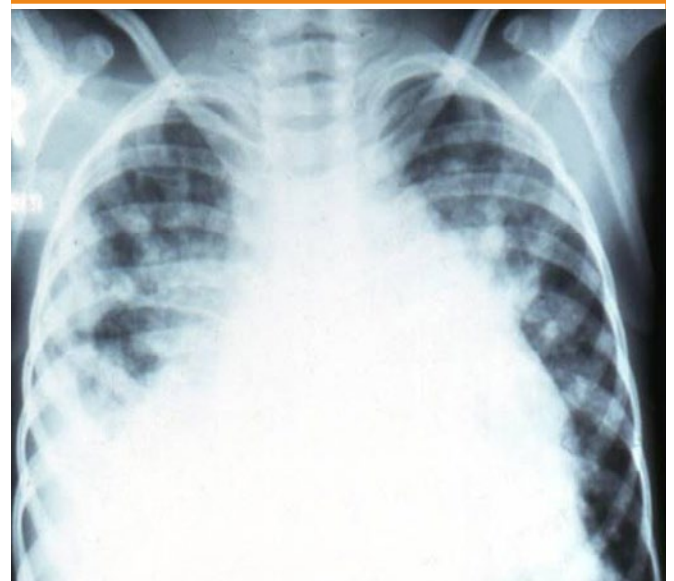
sie an einer Leishmaniose, die aber erfolgreich behandelt werden konnte. HIV-Tests waren negativ. Weitere Details finden sich bei Sahin et al. (2010) [6]. Bei der Patientin 3 hat sich ein OX40-Defekt herausgestellt; dieser soll hier näher diskutiert werden.

Aufwendige genetische Analysen führten bei dieser Patientin zur Identifizierung eines homozygoten Defekts bei dem Gen *TNFRSF4*, welches für OX40 (CD134) kodiert. OX40 ist ein kostimulatorisches Oberflächenmolekül von T-Zellen, das bei der Bildung der immunologischen Synap-

Abbildung 1. Kaposi-Sarkom über dem Sternum bei einem 3-jährigen Mädchen mit AIDS



Abbildung 2. Thoraxaufnahme desselben 3-jährigen Mädchens mit Hämoptysen als Zeichen des pulmonalen Befalls durch ein Kaposi-Sarkom



se exprimiert wird und mit zu einer lang anhaltenden T-Zell-Stimulation und damit Immunität beitragen kann. Abbildung 3 illustriert das schematisch. Die Patientin wies eine Missense-Mutation auf, die eine stark reduzierte Expression von OX40 in aktivierten T-Zellen zur Folge hatte. Damit einher ging ein Funktionsverlust im Sinne einer Loss-of-Function-Mutation. Eine Bindung an den OX40-Liganden auf antigenpräsentierenden Zellen ist damit unmöglich. Trotz fehlender Expression von OX40 auf der Zellmembran war im Gegensatz dazu intrazellulär im endoplasmatischen Retikulum OX40 vermehrt nachweisbar, sodass eine Störung der zellulären Expression auf der Zelloberfläche angenommen werden musste.

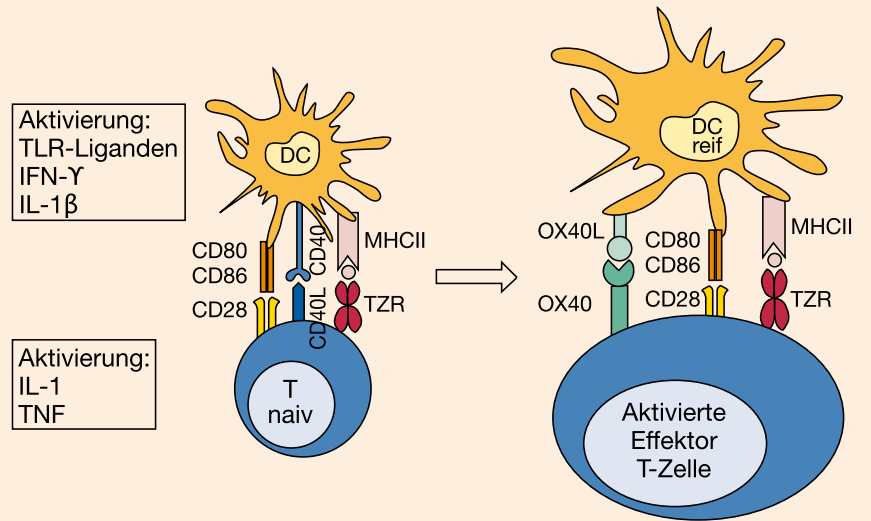
Die immunologischen Veränderungen bei der Patientin waren eher subtil. Naive CD4-T-Zellen waren vermehrt, während insbesondere die nicht-naive CD45RA-CCR7-Effektor-Memory-Population vermindert war. In vitro konnte mit verschiedenen Antigenen keine Produktion von Interferon- γ induziert werden. Im B-Zell-Kompartiment waren zwar die Memory-B-Zellen vermindert, die Antikörperbildung allerdings intakt.

Was nun hat OX40 mit der Entwicklung des KS zu tun? Neben der Störung im Bereich der CD4⁺-T-Zellen dürfte der defizienten OX40-OX40L-Interaktion zwischen CD4⁺-T-Zellen und HHV8-infizierten Endothelzellen als den antigenpräsentierenden Zellen eine wesentliche Rolle zukommen. Der OX40-Ligand ist immunhistologisch auf Endothelien im Bereich eines KS verstärkt exprimiert, was vielleicht einen Versuch der immunologischen Tumorabwehr darstellt.

Andere Primäre Immundefekte (PID) bei familiärem KS

Natürlich wird man bei jedem KS in erster Linie an eine HIV-Infektion denken und

Abbildung 3. Expression von OX40



Die optimale Aktivierung von naiven T-Zellen über die immunologische Synapse nach Erkennung eines präsentierten Peptids auf antigenpräsentierenden Zellen (APC) erfordert Signale von kostimulatorischen Molekülen wie CD28-CD80/CD86, CD27-CD70 (nicht abgebildet) und CD40L-CD40. Zusätzlich sind Adhäsionsmoleküle beteiligt, welche die immunologische Synapse stabilisieren. Nach der Antigenstimulation in Verbindung mit den Signalen über das kostimulierende CD28 regulieren die aktivierten T-Zellen u.a. OX40 hoch, das seinerseits an OX40-Ligand (OX40L) auf APCs bindet. T-Zellen werden zusätzlich durch Zytokine wie IL-2 und TNF aus APCs (z.B. dendritische Zellen) aktiviert. Auch Endothelzellen können wie die dendritischen Zellen als APC fungieren. Es wird vermutet, dass die Expression von OX40 auf T-Zellen zusätzlich erforderlich sein könnte, um optimalen Kontakt zu OX40L auf den Endothelzellen zu bekommen und so antivirale Mechanismen der Endothelzelle zu stimulieren (TZR: T-Zell-Rezeptor).

modifiziert nach [7]

ggf. die Mutter und das Kind untersuchen. Es gibt aber wie oben erwähnt weitere PID ohne Nachweis einer HIV-Infektion, bei denen über ein KS berichtet wurde:

- Wiskott-Aldrich-Syndrom [5],
- IFN γ R1-Defekt [4],
- STIM1-Defekt [2] und
- STAT4-Defekt [1].

Zusammen mit dem OX40-Defekt müssen diese differenzialdiagnostisch beachtet werden. Vermutlich existieren weitere Suszeptibilitätsloci.

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 Aavikko M, Kaasinen E, Nieminen JK et al. Whole-Genome Sequencing Identifies STAT4 as a Putative Susceptibility Gene in Classic Kaposi Sarcoma. *J Infect Dis.* 2015; 211(11): 1842-51
- 2 Byun M, Abhyankar A, Lelarge V et al. Whole-exome sequencing-based discovery of STIM1 deficiency in a child with fatal classic Kaposi sarcoma. *J Exp Med.* 2010; 207(11): 2307-12
- 3 Byun M, Ma CS, Akçay A, Pedergrana V et al. Inherited human OX40 deficiency underlying classic Kaposi sarcoma of childhood. *J Exp Med.* 2013; 210(9): 1743-59
- 4 Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V et al. HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFN γ R1 deficiency. *J Pediatr* 2004; 144: 519-23
- 5 Picard C, Mellouli F, Duprez R et al. Kaposi's sarcoma in a child with Wiskott-Aldrich syndrome. *Eur J Pediatr* 2006; 165(7): 453-7
- 6 Sahin G, Palanduz A, Aydogan G et al. Classic Kaposi sarcoma in 3 unrelated Turkish children born to consanguineous kindreds. *Pediatrics* 2010; 125(3): e704-8
- 7 Sugamura K, Ishii N, Weinberg AD. Therapeutic targeting of the effector T-cell co-stimulatory molecule OX40. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 420-431

DAS INTERVIEW

Anaphylaxie-Register

Im Jahr 2006 gründete Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm, Universitätsmedizin Berlin, das Anaphylaxie Register, um erstmals Daten zu Auftreten und Häufigkeit einer Anaphylaxie erfassen zu können (www.anaphylaxie.net). Dem Register sind derzeit über 80 allergologische Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz angeschlossen. Zum aktuellen Stand sprach PD Dr. med. Ernst Rietschel mit Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm.

Ernst Rietschel (ER): Sehr geehrte Frau Prof. Worm, Sie haben vor 9 Jahren das erste deutschsprachige Register zur Erfassung anaphylaktischer Reaktionen ins Leben gerufen. Was waren Ihre Beweggründe?

Margitta Worm (MW): Der Hauptbeweggrund war, dass es im deutschsprachigen Raum keine aktuellen Daten zu Auslösern, Kofaktoren oder zur Behandlung dieser Reaktionen gab. Wir wollten diese strukturiert erheben, um mithilfe der Daten die Aufklärungsarbeit zu verbessern und mögliche Versorgungslücken aufzeigen.

ER: Wie viele Zentren melden heute regelmäßig, und wie viele Patienten sind bisher im Register erfasst?

MW: Bis zum heutigen Tage haben wir 114 Zentren aus dem deutschsprachigen Raum und weitere 37 europäische Zentren. Ungefähr die Hälfte der Zentren meldet regelmäßig und bis zum heutigen Tage konnten wir innerhalb des deutschsprachigen Registers 7050 abgeschlossene Fälle registrieren. Davon sind 21 % Kinder und Jugendliche und 79 % Erwachsene. Die überwiegende Anzahl der Meldungen stammt aus Deutschland (78 %), gefolgt von der Schweiz (14 %) und Österreich (7 %).

ER: Wie hoch ist die Dunkelziffer? Was meinen Sie, wie viele Patienten nicht im Register erfasst werden?

MW: Wir wissen nicht, wie hoch die Dunkelziffer ist und letztlich ist die Zahl der von

einer Anaphylaxie Betroffenen auch davon abhängig, welche Definition man zugrunde legt. Im Register erfassen wir ungefähr 800 bis 1.000 Patienten pro Jahr – und zwar nur die schwersten Fälle, d. h. solche, die neben Haut- oder Magen-Darm-Symptomen auch Herz-Kreislauf- und/oder Atemwegssymptome entwickeln. Es ist zu vermuten, dass die reale Zahl 5- bis 10-mal höher liegt.

ER: Sie haben ja mittlerweile eine Vielzahl von Auswertungen vorgenommen. Es gab doch sicher überraschende Ergebnisse? Was hat Sie am meisten überrascht?

MW: Am meisten hat uns überrascht, dass die Behandlung dieser schweren, potenziell lebensbedrohlichen Reaktionen bei 80 – 90 % der Patienten nicht leitliniengerecht erfolgt. Das Medikament der Wahl bei schweren Reaktionen ist die Adrenalin i.m.-Gabe, die jedoch real bei nur sehr wenigen Patienten eingesetzt wird.

ER: Gibt es Konsequenzen, die Sie schon heute aus den Ergebnissen der Auswertungen für die Versorgung von Anaphylaxie-Patienten ziehen können?

MW: Ja, es gibt Konsequenzen, die sich aus unseren Daten ergeben. So haben wir mit verschiedenen Kampagnen deutschland-, aber auch europaweit versucht, nicht nur in Hinblick auf die Anaphylaxie aufmerksamer zu machen, sondern v. a. die Aufklärungsarbeit zur Therapie unter den Ärzten kontinuierlich verbessert. Ein weiteres Produkt unserer Arbeit ist die Entwicklung der Anaphylaxie-Schulung mit zahlreichen Kollegen

in Deutschland. Hier werden Patienten, die eine schwere allergische Reaktion erlitten haben, geschult und v. a. bezüglich der Anwendung des Adrenalinautoinjektors trainiert.

Weitere Daten aus dem Register zeigen, dass schwere allergische Reaktionen nur auftreten, wenn bestimmte Kofaktoren wie körperliche Anstrengung, aber auch psychische Belastungssituationen vorhanden sind.

ER: Was würden Sie sich von den Kollegen in Klinik und Praxis für das Register wünschen?

MW: Ich wünsche mir, dass die bisher aktiven Zentren weiterhin mit Freude und Motivation an unserem Register teilnehmen und die Kollegen in Klinik und Praxis weiterhin mit so viel Interesse und Aufgeschlossenheit unsere Daten verfolgen. Für uns ist es auch sehr wichtig, dass ein Kollege oder eine Kollegin uns meldet, wenn er/sie von einem Fall unterrichtet wird, der tödlich verlaufen ist, damit wir gerade diese schwersten Fälle auch in das Register aufnehmen können, um für die Zukunft zu lernen.

ER: Vielen Dank Frau Prof. Worm für das Interview.

Prof. Dr. med. Margitta Worm

Klinik für
Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité, Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
sekretariat-worm@charite.de

IN EIGENER SACHE

PD Dr. med. Christoph Grüber am 10.01.2016 verstorben

Mit großer Trauer teilen wir mit, dass unser Vorstandskollege Christoph Grüber am 10.01.2016 im Alter von 55 Jahren plötzlich verstorben ist. Christoph war seit drei Jahren als Leiter der Wissenschaftlichen Arbeitsgruppe „Allergie und Impfen“ Mitglied im Vorstand der GPA.

Christoph Grüber hat in Berlin und in den USA Medizin studiert. Seine Facharzt-ausbildung zum Kinder- und Jugendarzt und die Spezialisierungen in pädiatrischer Pneumologie und Allergologie erfolgten an der Charité, Berlin. Er promovierte über den Einfluss von Pertussis-Impfungen auf die Allergie-Entwicklung und habilitierte über den Einfluss von Schutzimpfungen auf die Allergie-Entwicklung. Seit 2009 war er Chefarzt des Kinderzentrums im Klinikum Frankfurt/Oder. Christoph leitete Arbeitsgruppen, die Positionspapiere zum Thema Impfen und Allergie erstellten, bei der GPA und bei der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Zudem war er Vorsitzender des Verbandes der Allergologen Brandenburgs (VAB). Jeder, der mit Christoph im privaten oder beruflichen Umfeld zu tun hatte, wird sein ruhiges, bescheidenes Wesen, besonders aber auch seinen feinen Humor, rasch schätzen gelernt haben.

Unsere Gedanken sind bei seiner Frau und seinen drei Kindern. Wir trauern mit ihnen und allen Freunden über den Verlust eines außerordentlichen Menschen.

Dr. Frank Friedrichs

im Namen des Vorstands der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V.

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

Die mittlerweile 26. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA) findet vom 27.–29. Mai 2016 statt. Wir freuen uns sehr, diese Tagung erstmals in Magdeburg auszurichten.

Das wissenschaftliche Programm wird wieder ein breites Themenspektrum aus den Bereichen Kinderpneumologie und -allergologie beinhalten. Dieses zieht sich von der Prävention über die Diagnostik und Therapie kinderpneumologischer und allergologischer Erkrankungen wie Neurodermitis, Nahrungsmittelallergien, Medikamentenallergien, Asthma, Infektionen, Fehlbildungen, Mukoviszidose und anderer seltener Erkrankungen.

Wissenschaft und Forschung haben in Magdeburg einen hohen Stellenwert. Im Umfeld der Otto-von-Guericke-Universi-

tität und der Hochschule Magdeburg-Stendal sind renommierte Forschungseinrichtungen entstanden. Wissenschaftler aus aller Welt sind in Lehre und Forschung tätig.

Daneben ist die Ottostadt Magdeburg auch touristisch eine Attraktion. Die über 1200 Jahre alte Stadt bietet historische Sehenswürdigkeiten wie den Dom oder das Kunstmuseum Kloster „Unser Lieben Frauen“. Aber auch moderne Attraktionen wie die von Friedensreich Hundertwasser geschaffene „Grüne Zitadelle von Magdeburg“ ziehen Besucher an.

Tagungsort ist das Kultur- und Kongresswerk Fichte. Diese ehemaligen Industriehallen der Junkers Motorenbau GmbH wurden als Industriedenkmal der Gründerzeit aufwendig saniert. Die Hallen bieten jetzt eine sehr schöne Tagungs-

atmosphäre und auch großzügigen Raum für die Industrieausstellung.

Wir würden uns freuen, Sie im Rahmen der 26. Jahrestagung in Magdeburg begrüßen zu dürfen.

Prof. Dr. Christian Vogelberg

Vorsitzender der APPA

Dr. med. Ines Adams

Tagungspräsidentin
Wissenschaftliche Leitung
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Zentrum für Kinderheilkunde
ines.adams@med.ovgu.de

Tagungsorganisation

INTERCOM Dresden GmbH
Silke Wolf
swolf@intercom.de

ELTERNRATGEBER

Allergischer Schnupfen

*Peter Fischer, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Schwäbisch Gmünd und
Dominik Fischer, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Karlsruhe*

Liebe Eltern,

15–25% der Gesamtbevölkerung leiden an einem allergischen Schnupfen. Er ist keine Bagatellerkrankung, sondern kann die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Die Beschwerden beginnen meist im Kindes- und Jugendalter.

Aufgaben der Nase

Die Nase hat die wichtigen Funktionen der Reinigung, Erwärmung und Befeuchtung der eingeatmeten Luft. Wird durch den Mund geatmet, fallen diese Schutzmechanismen aus. Dadurch kann es zu einer Austrocknung und Reizung des Rachens und der Bronchialschleimhaut kommen und Schadstoffe können direkt in die Lunge gelangen. Etwa 50% des Widerstandes, den die Atemluft überwinden muss, bis sie in die tiefsten Atemwege gelangt ist, wird durch die Nase hervorgerufen. Vor allem bei Säuglingen und klei-

nen Kindern wird die Atmung durch eine verstopfte Nase deutlich beeinträchtigt.

Symptome

Das Leitsymptom allergischer Erkrankungen der Nase ist der Schnupfen. Als Fließschnupfen äußert er sich mit ständig laufender Nase, Niesattacken und Juckreiz in der Nase sowie am Gaumen und Rachen. Er wird häufig begleitet von einer allergischen Bindehautentzündung (Konjunktivitis) mit geröteten, tränenden und juckenden Augen. Beim Stockschnupfen kommt es durch die Schwellung der Nasenschleimhaut zu einer verstopften Nase, hier steht die blockierte Nasenatmung mit näselnder Sprache und Mundatmung im Vordergrund.

Komplikationen

Bei beiden Schnupfenformen kann es zusätzlich durch ein Anschwellen der

Schleimhaut der Nasennebenhöhlen zu Schmerzen im Bereich des Gesichts und zu einem dumpfen Druck im Kopf kommen. Eine blockierte Ohrtrompete (Verbindung zwischen Rachen und Mittelohr) führt zu Ohrdruck oder Mittelohrerguss. Geruchs- und Geschmackssinn werden gestört, eine Reihe von Kindern schläft schlecht. Im akuten Stadium kann das Allgemeinbefinden, einem grippalen Infekt ähnlich, deutlich beeinträchtigt sein („Heufieber“). Bei 30–40% der Betroffenen reagieren im Laufe der Zeit auch die Bronchien überempfindlich auf den Allergieauslöser, es kann zu einem Asthma bronchiale kommen (sogenannter „Etagenwechsel“).

Saisonal und ganzjähriger Schnupfen und Auslöser

Man unterscheidet den saisonal zu einer bestimmten Jahreszeit auftretenden allergischen Schnupfen (z. B. Heuschnupfen bei Pollenallergie) vom allergischen Dauerschnupfen (perennialer Schnupfen, z. B. durch Hausstaubmilben), der mehr oder weniger konstant das ganze Jahr über besteht. Zudem gibt es Mischformen eines allergischen Dauerschnupfens, die durch ganzjährig vorkommende Allergieauslöser mit einer zusätzlichen saisonalen Verschlechterung z. B. durch Pollen hervorgerufen werden.

Für den Fließschnupfen sind meist saisonale Allergieauslöser wie Pollen, seltener Schimmelpilze (z. B. *Alternaria*) verantwortlich. Ursache des Stockschnupfens sind eher ganzjährig vorkommende Allergieauslöser wie Hausstaubmilben, Tierhaare und Schimmelpilze.



Diagnose

Vorgeschichte

Die Vorgeschichte mit den genauen Beschwerden und dem saisonalen oder ganzjährigen Auftreten liefert bereits entscheidende Hinweise. Bei der Untersuchung findet der Arzt neben einer laufenden oder blockierten Nase mit geschwollener Nasenschleimhaut und geröteten Augen bei Kindern oft weitere Zeichen: dunkle Ringe und eine Anschwellung unter den Augen oder eine Mundatmung mit nächtlichem Schnarchen. Zusätzlich kann ein Mittelohrerguss vorliegen. Die Lunge wird zum Ausschluss einer Mitreaktion der Bronchien ebenfalls abgehört und evtl. eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt.

Allergietest

Es folgt eine Allergietestung entweder als Haut-Prick-Test oder Bluttest, in manchen Fällen werden beide Tests benötigt. Passen Allergietest und Symptome zusammen (z. B. Gräserpollen positiv und Heuschnupfen im Mai und Juni), handelt es sich um eine Allergie. Liegt ein positiver Allergietest ohne entsprechende Symptome vor, spricht man von einer Sensibilisierung. Der Körper hat in diesem Fall zwar Allergieantikörper gebildet, aber (noch) keine Beschwerden entwickelt. Kann durch die Vorgeschichte und den Allergietest der verantwortliche Auslöser nicht eindeutig bestimmt werden, wird evtl. eine nasale Provokation mit dem verdächtigen Auslöser erforderlich.

Andere Schnupfen-Ursachen

Nicht-allergischer Schnupfen

Häufigste Ursache für einen akuten, nicht allergischen Schnupfen sind virale Luftwegsinfekte. Auch können eine unspezifische Überempfindlichkeit der Nasenschleimhaut auf Kälte, Austrocknung oder Tabakrauch und andere seltene

Ursachen einen nicht allergischen Dauerschnupfen auslösen.

Mechanische Verlegung

Neugeborene und junge Säuglinge können aufgrund der noch engen Verhältnisse im Nasen- und Rachenraum über Wochen harmlose schnorchelnde Atemgeräusche produzieren. Stark vergrößerte Rachenmandeln (Adenoide) und gelegentlich auch vergrößerte Gaumenmandeln (Tonsillen) können insbesondere bei Kleinkindern eine hartnäckig verlegte Nasenatmung mit Schnarchen, Mundatmung und gestörtem Schlaf verursachen. Auch seltene angeborene Fehlbildungen, eine Verkrümmung der Nasenscheidewand oder Nasenpolypen können die Nasenwege einengen. Bei anhaltender einseitiger Absonderung von eitrigem, übel riechendem Sekret muss ein Fremdkörper in der Nase (z. B. eine Perle) ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf eine mechanische Verlegung der Nasenwege sowie in anderen unklaren Fällen sollte daher eine HNO-ärztliche Abklärung erfolgen.

Therapie

Meiden des Allergieauslösers

An erster Stelle steht das konsequente Meiden des Allergieauslösers (➔ **Elternratgeber**, Mein Kind ist Pollen-Allergiker, Stopp den Hausstaubmilben, Schimmelpilzallergien). Zusätzliche unspezifische Reizfaktoren wie Tabakrauch müssen ebenfalls ausgeschaltet werden.

Medikamente

Nasen- und Augenspülungen mit Kochsalzlösung können die Beschwerden lindern. Zusätzlich kann ein antiallergisches Nasenspray (z. B. Allergodil®, Livocab® oder die schwächer wirksame und mindestens 4-mal tgl. anzuwendende Cromoglycinsäure), evtl. kombiniert mit antiallergischen Augentropfen erforderlich sein. Antihistaminika zum Einnehmen

(z. B. Cetirizin, Loratadin) bessern gleichzeitig die Nasen- und die Augensymptome. Abschwellende Nasensprays (z. B. Nasivin®, Olynth®) sollten nur ausnahmsweise und über maximal 3–5 Tage angewendet werden. Den stärksten Effekt auf die durch die allergische Entzündung hervorgerufene Nasenblockade haben kortisonhaltige Nasensprays. Bei den modernen Präparaten (z. B. Mometason, Fluticason) sind keine relevanten Nebenwirkungen zu erwarten. Die Kombination eines Kortisons mit einem Antihistaminikum in einem Nasenspray (Dymista®) führt zu einer noch besseren Wirkung.

Hyposensibilisierung

Sind die Heuschnupfenbeschwerden ausgeprägt und bestehen seit mindestens 2 Jahren, ist eine Hyposensibilisierungsbehandlung angezeigt (**Elternratgeber** ➔ **Hyposensibilisierung**). Sie kann bei mindestens 3 von 4 Pollenallergikern die Beschwerden deutlich lindern. Zudem können seltener ein Asthma bronchiale und neue Allergien entstehen (sekundäre Prävention). Auch bei einem allergischen Dauerschnupfen durch Hausstaubmilben kann die Hyposensibilisierung mit guten Erfolgschancen durchgeführt werden.

Weitere Informationen unter: ➔ www.pina-infoline.de (Präventions- und Informationsnetzwerk Allergien und Asthma); ➔ **Elternratgeber der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie**.

Dr. med. Peter J. Fischer

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin
Allergologie – Kinderpneumologie –
Umweltmedizin
Mühlbergle 11 | 73525 Schwäbisch Gmünd

Dr. med. Dominik Fischer

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Moltkestraße 90 | 76133 Karlsruhe

JOURNAL CLUB

Asthma-Exazerbationen im Herbst: Rechtzeitige Kurzzeittherapie mit Omalizumab schützt

Albrecht Bufe, Experimentelle Pneumologie, Ruhr Universität Bochum

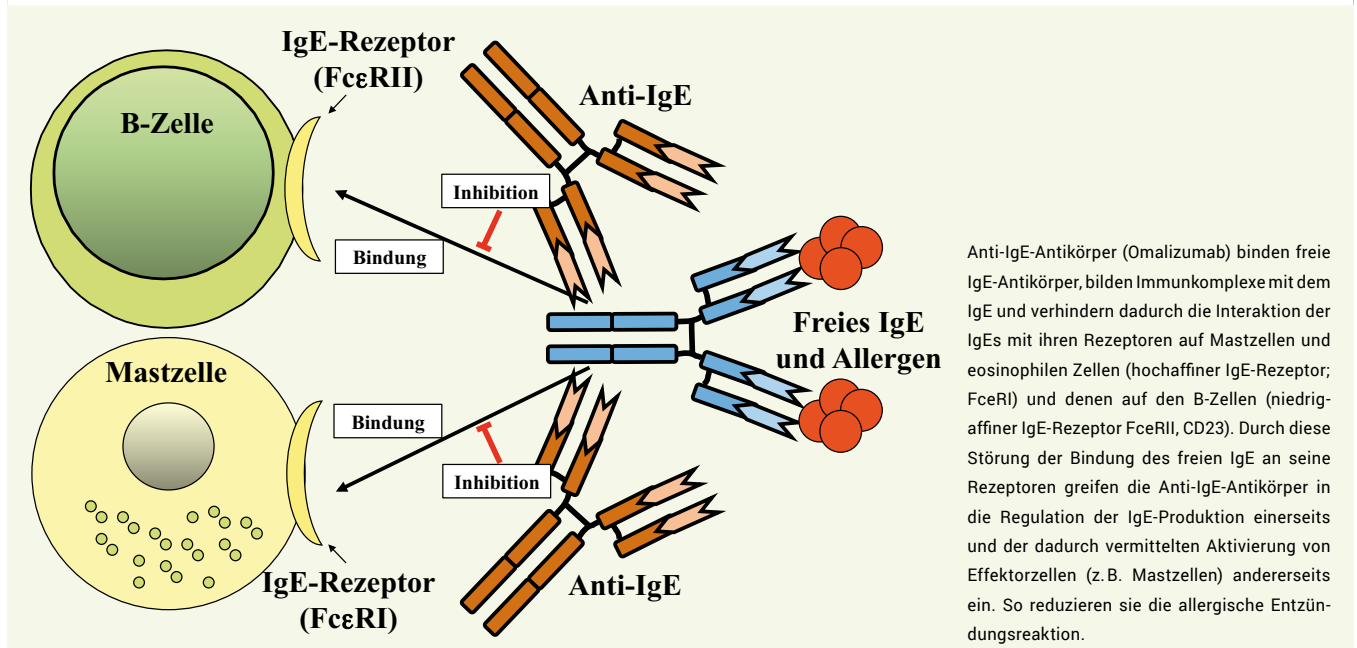
Forschungsansatz/Hintergrund: Wer an allergischem Asthma bronchiale leidet, kämpft nicht nur mit Beschwerden infolge der Exposition gegenüber Allergenen, sondern muss auch Exazerbationen fürchten. Solche Extremsituationen, insbesondere bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem Asthma machen die Therapie schwierig und treiben die Kosten für Asthmapatienten in die Höhe [1]. Gerade bei Kindern treten schwere Exazerbationen typischerweise im Frühjahr und Herbst auf. Entscheidend für die Exazerbationen sind virale respiratorische Infekte oft durch Rhino-

viren auf dem Boden einer allergischen Sensibilisierung. Damit ist die sekundäre Prävention bei diesen Kindern im Fokus der Wissenschaft. Eine kontinuierliche Therapie mit Omalizumab (Abb. 1) oder hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide (ICS) reduzierte bei Kindern mit mittelgradigem bis schwerem Asthma bronchiale das Risiko schwerer Exazerbationen im Vergleich deutlich, und zwar v. a. die Peaks im Herbst, wie die Gruppe des Inner-City Asthma Consortium um Stanley J. Szefer in den letzten Jahren zeigen konnte. Nun stellt die Gruppe eine neue Studie vor, in der sie geprüft hat, ob

auch eine kürzere präventive Therapie mit Omalizumab und ICS das Exazerbationsrisiko senken kann.

Studienmethoden: In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (PROSE) untersuchten die Autoren 6- bis 17-jährige Kinder mit Asthma bronchiale und mindestens einer zurückliegenden Exazerbation oder asthma-bedingten stationären Therapie. Alle randomisierten Teilnehmer benötigten im Rahmen ihrer GINA-leitliniengerechten Asthmatherapie mindestens 200 µg Fluticasonpropionat täglich (bzw. ein

Abbildung 1. Wirkmechanismus des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab



Äquivalent). Von 513 randomisierten Patienten befanden sich 318 in den Therapiestufen 2 bis 4. Von diesen erhielten 133 Omalizumab, 47 Plazebo und 138 einen ICS-Boost. Die übrigen 195 Kinder und Jugendlichen waren der Therapiestufe 5 zugeordnet (benötigten also bereits 1000 µg Fluticasonpropionat täglich) – von diesen erhielten 145 Omalizumab und 50 Plazebo. Primärer Zielparameter der Studie war das Risiko von Exazerbationen im Herbst im Vergleich der verschiedenen Gruppen. Die Kinder gingen etwa 4 bis 6 Wochen vor Beginn der Schule mit der jeweiligen Behandlung zusätzlich zu ihrer leitliniengerechten Therapie an und wurden bis zum 90. Tag nach Schulbeginn in der jeweiligen Gruppe behandelt und gleichzeitig beobachtet.

Studienergebnisse: Während des Beobachtungszeitraums erlitten deutlich weniger Patienten in der Omalizumab-Gruppe (11,3%) im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (21%) mindestens eine Exazerbation (odds ratio 0,48; 95% CI 0,25–0,92). Hingegen zeigte sich zwischen der zweiten Omalizumab-Gruppe (8,4%) gegenüber der ICS-Boost-Gruppe (11,1%) kein Unterschied (odds ratio 0,73; 95% CI 0,33–1,64). Weitere Rückschlüsse ließ die Subgruppenanalyse zu: Wer bereits während der mehrmonatigen Phase vor der Intervention eine Exazerbation erlitten hatte, unterlag einem höheren Risiko, während der 90 Tage nochmals eine solche Phase zu erleben. Die Subgruppe mit bereits erlittener Exazerbation vor Beginn der Intervention profitierte jedoch von Omalizumab besonders deutlich (Exazerbationsrate 6,4% versus

36,6% unter Plazebo; odds ratio 0,12). Dies zeigte sich in der Subgruppenanalyse auch beim Vergleich Omalizumab-Behandlung versus ICS-Boost (2,0% versus 27,8%; odds ratio 0,05). Auf der anderen Seite zeigte sich durch Omalizumab kein Vorteil für die Patienten, die während der Eingangsphase der Studie keine Exazerbation erlebt hatten.

Für die potenzielle mechanistische Wirkung von Omalizumab auf die Exazerbationsfrequenz untersuchten die Autoren periphere mononukleäre Zellen im peripheren Blut auf deren Freisetzbarkeit von Interferon-α nach Rhinovirus-Stimulation und Kreuzvernetzung mit Anti-IgE (Omalizumab) und korrelierten die Freisetzbarkeit von IFN-α mit der Exazerbationsfrequenz. Gemessen nach Randomisierung, zeigte sich, dass die mit Omalizumab behandelten Kinder eine verbesserte Freisetzbarkeit für IFN-α und gleichzeitig weniger Exazerbationen aufwiesen. Das bedeutet, dass die Kreuzvernetzung der IgE-Rezeptoren auf den dendritischen Zellen die IFN-α-Freisetzbarkeit auf Virusreiz erhöht. Damit assoziiert in dieser Studie ist eine Reduktion der virusbedingten Exazerbation.

Zu unerwünschten Wirkungen kam es bei rund der Hälfte der Patienten, ohne signifikante Unterschiede zwischen Omalizumab, ICS-Boost und Plazebo.

Schlussfolgerung der Autoren. Der Effekt von Omalizumab als Therapie über 4 Monate auf Exazerbationen im Herbst war genauso hoch wie die kontinuierliche Omalizumab-Gabe in der vorherigen Studie. Den Daten zufolge kristallisieren sich zwei Gruppen von Kindern mit Asthma heraus, die von einer 4-monatigen präventiven Therapie mit Omalizumab profitieren könnten, schlussfolgern die Autoren: zum einen Kinder/Jugendliche mit schwerem Asthma, zum anderen solche mit stattgehabter Exazerbation, unabhängig vom Schweregrad ihres Asthmas. Allerdings, so fügen die Autoren hinzu, müsste in weiteren Studien noch genauer geklärt werden, welche phänotypischen Subgruppen von Kindern mit allergischem Asthma am meisten von einer solchen Omalizumab-Therapie profitieren könnten. Interessant ist die Beobachtung, dass Omalizumab in die Fähigkeit der Zellen eingreift, auf Virusinfektionen adäquat zu reagieren und die Freisetzbarkeit des IFN-α als antiviralen Botenstoff zu verbessern, zumal bekannt ist, dass bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale die Freisetzbarkeit für IFN-α gegenüber Gesunden reduziert ist [2].

Prof Dr. med. Albrecht Bufe

Experimentelle Pneumologie
Ruhr Universität Bochum
44780 Bochum
albrecht.bufe@rub.de

Literatur:

1. Editorial zum Artikel: O'Byrne MB et al. Timing is everything: Targeting IgE to reduce asthma exacerbation risk. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1486-7
2. Bufe A et al. Atopic phenotype in children is associated with decreased virus-induced interferon-alpha release. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 82-8

Originalstudie: Teach ST et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid bosst to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1476–5

TAGUNGEN UND TERMINE

**Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“
der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische
Pneumologie und Allergologie (APPA) e. V.**
8./9. April 2016, Wörlitz

Leitung: Dr. Antje Nordwig
Information: Intercom Dresden GmbH,
Silke Wolf, swolf@intercom.de

**Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“
der Norddeutschen Arbeitsgemeinschaft
Pädiatrische Pneumologie und
Allergologie e. V. (nappa)**

15./16. April 2016, Bad Zwischenahn

Leitung:
Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg
Information: DI-Text, Frank Digel,
digel.f@t-online.de, www.di-text.de

**26. Jahrestagung
der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische
Pneumologie und Allergologie e. V.
(APPA)**

27. – 29. Mai 2016, Magdeburg

Leitung: Dr. med. Ines Adams
Information: Intercom Dresden GmbH,
Silke Wolf, swolf@intercom.de

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

**3./4. Juni 2016,
Ludwigsburg-Bietigheim**

Leitung:
Dr. Thomas Spindler, Fachkliniken
Wangen; Dr. Christian Denne, Kliniken
Ludwigsburg-Bietigheim gGmbH
Information: Wurms & Partner PR GmbH,
info@wurms-pr.de

**Praktischer Allergologie- und Hypo-
sensibilisierungs-Kurs der Arbeits-
gemeinschaft Pädiatrische Pneumologie
und Allergologie e. V. (APPA)**

9./10. September 2016, Wörlitz

Leitung: PD Dr. med. Sebastian Schmidt
Information: Intercom Dresden GmbH,
Silke Wolf, swolf@intercom.de

SAVE THE DATE

**11. Deutscher Allergiekongress
29. September – 1. Oktober 2016, Berlin**

Leitung: Prof. Dr. med. Susanne Lau,
PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe
Information: wikonect GmbH,
info@wikonect.de

**30. Jahrestagung der Arbeits-
gemeinschaft Pädiatrische Allergologie
und Pneumologie Süd e. V. (AGPAS)**

21./22. Oktober 2016, Salzburg

Leitung: Dr. Isidor Huttegger, Salzburg
Information: RG Gesellschaft für
Information Organisation mbH,
www.rg-web.de/aerztefortbildungen

**23. Jahrestagung der Westdeutschen
Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische
Pneumologie und Allergologie (WAPPA)**

04./05. November 2016, Frankfurt

Leitung: Dr. med. Christian Walter,
Bad Homburg
Information: DI-Text, Frank Digel,
digel.f@t-online.de, www.di-text.de

**37. Seminar „Indikation und Durchführung
der Hyposensibilisierung“ (WAPPA)**

25./26. November 2016, Köln

Leitung:
Dr. med. Frank Friedrichs, Aachen,
Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, Berlin
Information: DI-Text, Frank Digel,
digel.f@t-online.de, www.di-text.de



Schwerpunktthema der nächsten Ausgabe

Neurodermitis

Die Ausgabe 03/2016
erscheint am 30. Juni 2016.