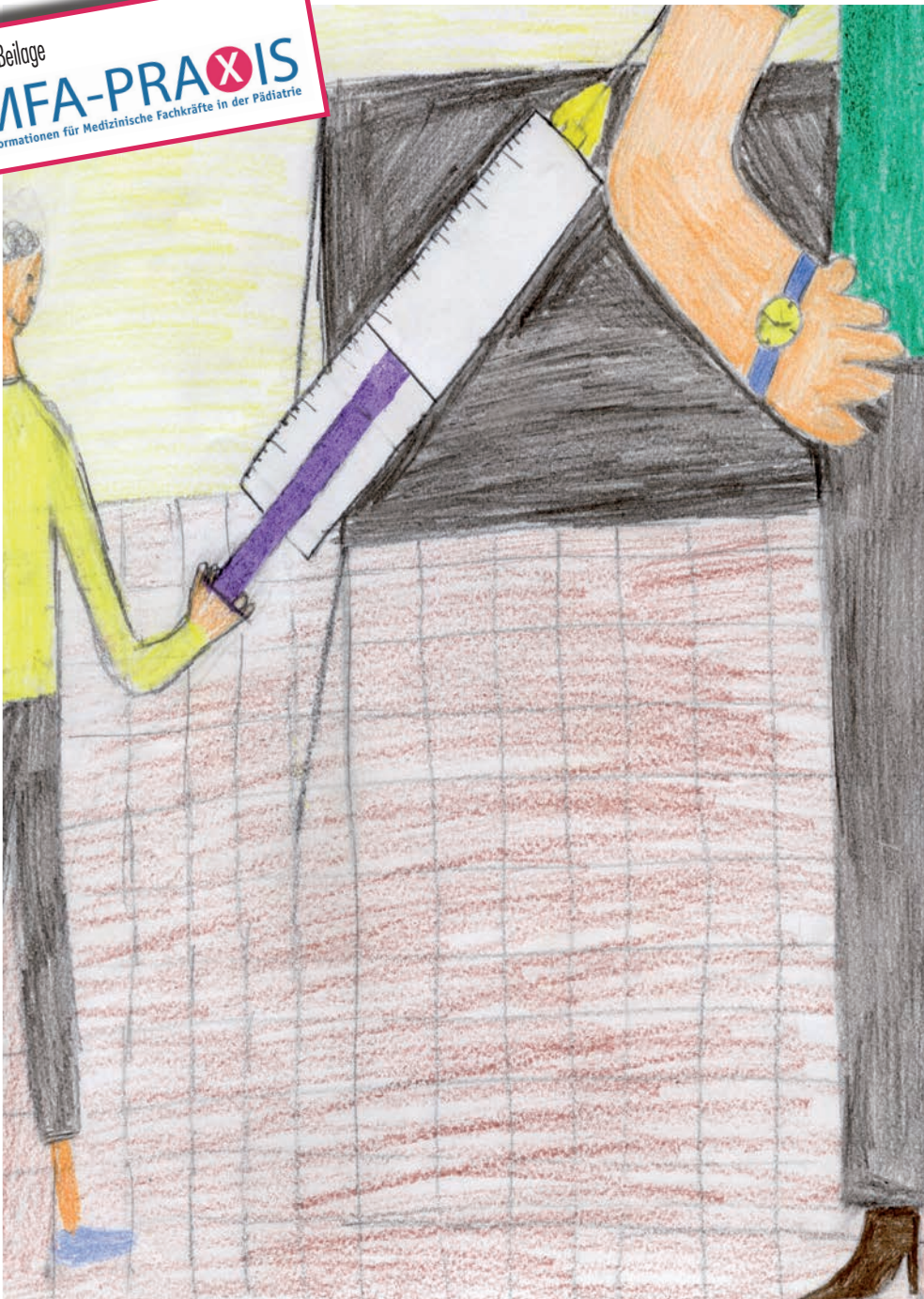


Pädiatrische *Allergologie*

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

mit Beilage

MFA-PRAXIS
Informationen für Medizinische Fachkräfte in der Pädiatrie



Topic

Impfen und Allergie

Aktuelle Fragen
an den Allergologen

**Laufbelastung
ein Risikofaktor
bei einer SIT?**

Gesundheitspolitik

**Stellungnahme
der GPA zum
Laborkompendum**

Elternratgeber

Laktoseintoleranz

2/2014



Die vier regionalen Arbeitsgemeinschaften der GPA veranstalten pro Jahr in der Regel je einen Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ und einen Kurs „Pädiatrische Pneumologie“ an verschiedenen Orten in Deutschland. Jeder Kurs umfasst 20 Unterrichtseinheiten an einem Wochenende.

Durch die neue Weiterbildungsordnung wurde die fachübergreifende Zusatzbezeichnung „Pädiatrische Allergologie“ neu geregelt. Von 18 Monaten Weiterbildungszeit können u. U. 12 Monate während der Facharztweiterbildung zur Kinder- und Jugendmedizin erworben werden. Neu eingeführt wurde zudem die Schwerpunkt- bzw. Zusatzweiterbildung „Pädiatrische Pneumologie“ mit einer Weiterbildungszeit von 36 Monaten, von denen ebenfalls 12 Monate im Rahmen der Facharztweiterbildung erwerbbar sind.

Die Kompaktkurse „Pädiatrische Allergologie“ und „Pädiatrische Pneumologie“ wenden sich an:

- Assistentinnen und Assistenten, die kurz vor der Facharztprüfung stehen und ihre Kenntnisse in diesen Bereichen vertiefen wollen, insbesondere wenn an ihrer Klinik hierzu die Ausbildungsmöglichkeit nur eingeschränkt besteht,
- Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte, die sich niederlassen und für ihre zukünftige Tätigkeit ihr Wissen bzgl. dieser Schwerpunkte vertiefen wollen,
- bereits niedergelassene Kolleginnen und Kollegen, die ihr Wissen wieder kompakt aktualisieren wollen,
- Kolleginnen und Kollegen, die sich in der Weiterbildung Allergologie bzw. Pädiatrische Pneumologie befinden und gezielt theoretische Kenntnisse erwerben bzw. vertiefen wollen.

Die Kompaktkurse sind einzeln oder kombiniert belegbar. Das Curriculum der Kompaktkurse der GPA ist bundesweit einheitlich.

Kompaktkurse

„Pädiatrische Allergologie“ und „Pädiatrische Pneumologie“



Inhalte des Kompaktkurses „Pädiatrische Allergologie“

1. Grundlagen der Allergologie
2. Prävention und Karenz
3. Allergiediagnostik
4. Neurodermitis
5. Urtikaria
6. Nahrungsmittelallergie
7. Allergische Rhinokonjunktivitis
8. Medikamentenallergie
9. Insektengiftallergie
10. Spezifische Immuntherapie
11. Anaphylaxie – Notfalltherapie
12. Falldiskussionen

Inhalte des Kompaktkurses „Pädiatrische Pneumologie“

1. Obstruktive Bronchitis
2. Asthma bronchiale
3. Interstitielle Lungenerkrankungen
4. Pneumonie/Pleuritis/Bronchiektasie
5. Tuberkulose
6. Angeborene Fehlbildungen
7. Mukoviszidose
8. Obstruktive Schlafapnoe
9. GÖR und Lunge
10. Seltene Lungenerkrankungen
11. Funktionelle Atemstörungen
12. Lungenfunktion
13. Endoskopie
14. Inhalation
15. Falldiskussionen

**„Wege entstehen dadurch,
dass man sie geht.“**

Franz Kafka



Liebe Kollegin, lieber Kollege,

mit 2.000 Mitgliedern, einer regen Beteiligung am Deutschen Allergiekongress, mit hoch frequentierten Jahrestagungen und gut besuchten Kursen ihrer regionalen Arbeitsgemeinschaften ist die GPA seit Jahren die erfolgreiche Repräsentanz der pädiatrischen Allergologie in Deutschland. Die ausgewogene Mischung aus wissenschaftlichem Input und praxisrelevanter Weiterbildung ist eines der Erfolgsrezepte der Gesellschaft. Dazu gehört auch die Zeitung, die Sie in neuer Auflage gerade in den Händen halten.

Erfolg ist schön, darf aber nicht zum Verharren verleiten; vielmehr sollte er Ansporn sein, das erreichte Ziel auch vor dem Hintergrund des ständigen Wandels zu wahren. Eine sich in großen Schritten abzeichnende Veränderung betrifft die Kommunikationswege: Elektronische Medien, Vernetzung und mobile Datensysteme sind nur einige Stichworte. Wie kann die GPA in diesem Wandel ihrer Aufgabe am besten gerecht werden? Diese Frage dominierte die traditionelle Klausurtagung des Vorstandes und der Vertreter der Wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA Anfang dieses Jahres. Ein neu zu gehender Weg wird sein, die „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ nunmehr auch in elektronischer Form zu publizieren. Die aktuelle Auflage der Zeitung ist also die letzte, die nur gedruckt erscheint.

Veränderung zeichnet sich aber auch in der Besetzung des Vorstandes ab. So wurde Carl Peter Bauer, bisher stellvertretender Vorsitzender und langjähriges Mitglied des Vorstandes, aus seiner Tätigkeit verabschiedet. Er vertritt fortan die GPA in der AKM GmbH, die den Gemeinsamen Deutschen Allergiekongress organisiert. An seiner Stelle übernahm Christian Vogelberg die Aufgabe des stellvertretenden Vorsitzenden. Armin Grübl wurde als Schatzmeister neu in den Vorstand gewählt. Albrecht Bufe und Frank Friedrichs wurden in ihren bisherigen Funktionen als Vorsitzender bzw. Schriftführer bestätigt.

Gedanken über neue Wege, sei es bezüglich der Öffentlichkeitsarbeit der GPA, bezüglich der Weiterentwicklung von Fort- und Weiterbildung oder aber der Repräsentanz auf dem Gemeinsamen Deutschen Allergiekongress, machen sich Mitglieder der „AGEnda-2020“-Gruppen der GPA. Es liegt also ein bewegtes Jahr vor uns.

Ihnen wünsche ich nun viel Freude beim Lesen der neuen Ausgabe unserer Zeitung, die sich einem gleichermaßen wichtigen wie auch spannenden Thema widmet: dem Impfen. Beeinflus-

sen Impfungen die Entstehung allergischer Erkrankungen oder verhindern sie sie eher? Wie häufig treten allergische Reaktionen im Kontext von Impfungen auf und wie sehen sie aus? Angesichts der jährlich weltweiten Applikation von Millionen Impfdosen definitiv relevante Themen!

Mit den besten Grüßen



PD Dr. Christian Vogelberg

**Gehen Sie mit uns in die mediale Zukunft
Die „Pädiatrische Allergologie“ als E-Journal**

Die GPA befindet sich in einem Prozess der Modernisierung und Neuorientierung: Sie erarbeitet ihre „AGEnda 2020“. Unter anderem gibt es demnächst die Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie“ in Online-Version als E-Journal, zu lesen auf Mac, PC, Tablets und Smartphones.

Sie werden darüber weiterhin im Newsletter und in der Zeitschrift informiert.

Nichtmitglieder erhalten die Zeitschrift dann nur noch, wenn sie Abonnenten sind oder Mitglied der GPA werden.

Das Beitrittsformular finden Sie auf der Homepage der GPA, www.gpau.de, unter der Rubrik „Mitglied werden“. Ein Abo-Formular für die „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ kann ebenfalls von der Homepage (Rubrik „Die Zeitschrift“) heruntergeladen werden.

3 Editorial

Topic Impfen und Allergie

6 **Beeinflussen Schutzimpfungen die Allergie-Entwicklung im Kindesalter?**

Fördern Schutzimpfungen allergische Sensibilisierungen oder gar klinisch manifeste Allergien? Oder beugen Sie der Entwicklung von Allergien vor?

11 **Vorgehen bei vermuteter allergischer Reaktion auf Impfung**

Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei weiteren Impfungen nach Verdacht auf eine schwere allergische Reaktion auf den Impfstoff

14 **Aktuelle Fragen an den Allergologen**

Laufbelastung ein Risikofaktor bei einer SIT? • Pharmakologische Bedenken gegen die gleichzeitige Einnahme von Antihistaminika und Antiepileptika?

Der pneumologische Fall

17 **Tückische Luftnot bei einem Patienten mit liegendem Trachealtubus**

Neue Immundefekte (9)

18 **HOIL-1- und LUBAC-Defekt**

Differenzialdiagnosen des Atopischen Ekzems (8)

20 **Hyper-IgE-Syndrom (HIES)**

22 **Fünf Minuten für die Kinderreha – Ergebnisse einer Umfrage**

Gesundheitspolitik

25 **Stellungnahme der GPA zum Laborkompodium**

Die GPA befürchtet Beeinträchtigungen bei der allergologischen Diagnostik

Tagungen

27 **Einladung zur 24. Jahrestagung der APPA**

28 **Einladung zum 9. Deutschen Allergiekongress**

29 **Magazin**

Elternratgeber

31 **Laktoseintoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit)**

33 **Bücher**

38 **Termine**

Das Titelbild dieser Ausgabe malte Ah-Ram Seok aus Aachen.

IMPRESSUM

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 17. Jg./Nr. 2

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

Verlag: WURMS & PARTNER Public Relations GmbH, Öschweg 12, 88079 Kressbronn, Web: www.wurms-pr.de. **Verlagsleitung:** Holger Wurms.

Schriftleitung: Prof. Dr. Albrecht Bufe, Universitätsklinik Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Fax 0234 3024-682, E-Mail: albrecht.bufe@rub.de; Dr. Armin Grübel, Kinderklinik München-Schwabing, Klinik und Poliklinik f. Kinder- und Jugendmedizin, Kölner Platz 1, 80804 München, E-Mail: Armin.Gruebl@lrz.tu-muenchen.de; Dr. Ernst Rietschel, Klinik für Kinder und Jugendliche der Universitätsklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50924 Köln, Fax 0221 478-3330, E-Mail: ernst.rietschel@uk-koeln.de; PD Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, E-Mail: Christian.Vogelberg@uniklinikum-dresden.de

Ressortschriftleiter: Dr. P. J. Fischer, 73525 Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Prof. Dr. J. Forster, St.-Josefskrankenhaus, 79104 Freiburg (Leitlinien); Dr. F. Friedrichs, 52072 Aachen (Gesundheitspolitik); Prof. Dr. M. Kopp, UKSH Campus Lübeck, 23538 Lübeck (Fragen an den Allergologen); Dr. Th. Lob-Corzilius, Kinderhospital Osnabrück, 49082 Osnabrück (Umweltmedizin); PD Dr. H. Ott, Kathol. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, 22149 Hamburg (Pädiatrische Dermatologie); Prof. Dr. J. Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, 26133 Oldenburg (Pädiatrische Pneumologie); Prof. Dr. V. Wahn, Charité Campus Virchow, Klinik m. S. Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, 13353 Berlin (Pädiatrische Immunologie)

Redaktion: Ingeborg Wurms M.A., Dr. Albert Thurner, Öschweg 12, 88079 Kressbronn, Tel. 07543 93447-0, Fax 07543 93447-29, E-Mail: info@wurms-pr.de

Bildnachweis: privat (3, 14, 15), Ch. Grüber (6–9), M. Viemann (17), V. Wahn (19), U. Baumann (21), St. Berghem (23), Thermo Fisher/Phadia (25), Aerocrine (30)

Anzeigenleitung: Holger Wurms, Tel. 07543 93447-0, Fax 07543 93447-29. Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 16 vom 1.1.2014.

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

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

Druck: F&W Mediencenter GmbH, 83361 Kienberg

ISSN: 1435-4233

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



Beeinflussen Schutzimpfungen die Allergie-Entwicklung im Kindesalter?

Christoph Grüber, Klinikum Frankfurt (Oder), Kinderzentrum

Allergische Erkrankungen sind bei Kindern keine seltenen Ereignisse mehr. Waren vor 100 Jahren nur vereinzelt Kinder betroffen, so muss aufgrund aktueller epidemiologischer Daten für Deutschland mit einer kumulativen Prävalenz von deutlich über zwei Prozent bei Schulkindern gerechnet werden [18]. Häufig entsteht intraindividuell der Eindruck eines „atopischen Marsches“, der Entwicklung einer allergischen Karriere von Neurodermitis zu allergischen Atemwegserkrankungen. Die höchste Inzidenz von Neurodermitis, biografisch zumeist die früheste klinische Atopie-Manifestation, liegt im ersten Lebenshalbjahr. Es verwundert nicht, dass bei ätiologisch oft dunklem Start des „endogenen“ Ekzems sowohl in betroffenen Familien als auch in der medizinischen Forschung immer wieder nach frühen Einflussfaktoren für den „atopischen Marsch“ gesucht wird (Abb. 1).

Schutzimpfungen gehören fraglos zu den wesentlichen medizinischen Errungenschaften, die in bedeutendem Umfang Morbidität und Mortalität weltweit senken. In den vergangenen Jahrzehnten ist es gelungen, gegen eine zunehmende Zahl von Infektionskrankheiten mit hohem pathogenem Potenzial für Kinder Schutzimpfungen zu etablieren. Entsprechend ist die geplante Exposition von Kindern gegenüber Impfantigenen gestiegen.

Das epidemiologische Zusammenfallen von zunehmender Exposition gegen-

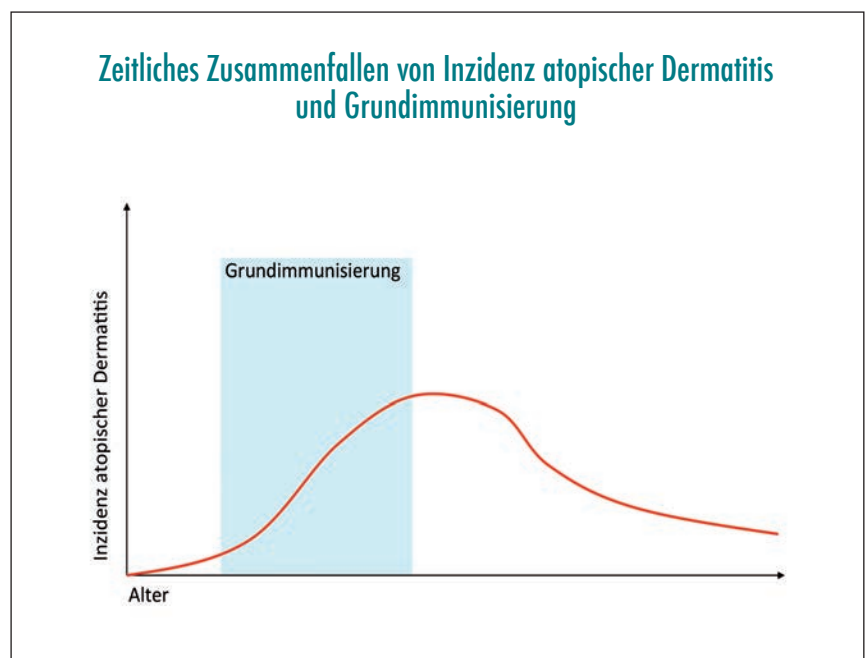


Abb. 1

über Impfantigenen und zunehmender Allergiehäufigkeit einerseits und das biografische Zusammenfallen von früher Neurodermitis und Grundimmunisierung im ersten halben Lebensjahr andererseits macht verständlich, warum Eltern in aktuellen Umfragen zu Befürchtungen bezüglich Impfung neben Sofortreaktionen erstrangig Auswirkungen auf das Immunsystem, insbesondere die Förderung von Allergie-Entwicklung, nennen [10].

Die Bedeutung von Schutzimpfungen für die Allergie-Entwicklung wird auch

in der Fachwelt lebhaft diskutiert. Immunologisch werden zwei mögliche Einfluss-Faktoren angeführt. Einerseits werden durch die Impfungen potenziell proallergische Substanzen zugeführt (z. B. residuelles Ovalbumin aus dem Herstellungsprozess, Aluminium, Pertussis-Toxin), andererseits entfällt durch die Verhinderung von impfpräventablen Infektionen deren anti-allergischer Effekt (Abb. 2).

Diese Bedenken tragen zum verzögerten bzw. inkompletten Impfschutz insbe-

sondere bei Kindern bei. Sind die Befürchtungen gerechtfertigt?

Schutzimpfungen induzieren IgE-Antwort

Schutzimpfungen induzieren eine gegen die Impfantigene (z. B. Diphtherie-Toxoid) gerichtete IgE-Antwort. Die IgE-Impfantwort kann ausgeprägt sein, bei manchen Kindern RAST-Klasse 4 und höher. Bei atopisch prädisponierten Kindern fällt die gegen Impfantigen gerichtete IgE-Antwort höher und prolongierter aus als bei Nichtatopikern [3]. Dabei gibt es Unterschiede zwischen Impfstoffen. Zum Beispiel induziert die früher eingesetzte ganzzelluläre Pertussis-Impfung deutlich seltener eine IgE-Antwort gegen Pertussis-Toxin als die aktuell eingesetzten azellulären Impfstoffe, auch IgE gegen kovakziniertes Diphtherie- oder Tetanus-Toxoid wird weniger nach azellulärer Pertussis-Impfung unterdrückt [14]. Der Grund ist wahrscheinlich, dass in den azellulären Impfstoffen Zellwandkomponenten wie Lipopolysaccharid fehlen, das im experimentellen Modell die IgE-Antwort gegen Allergene unterdrücken kann. Eine IgE-Antwort auf Impfung wird häufig beobachtet, in Studien sind je nach untersuchtem Impfantigen bis zu über 50 Prozent der Geimpften betroffen. Das heißt, die IgE-Antwort auf das Impfantigen ist als reguläre Komponente der immunologischen Antwort auf die Schutzimpfung aufzufassen. Sie ist nicht prädiktiv für eine klinisch-allergische Impfantwort.

Fördern Schutzimpfungen allergische Sensibilisierungen?

Tragen Schutzimpfungen zur Entwicklung von allergischer Sensibilisierung gegen andere Allergene in der Umwelt des Kindes (z. B. Nahrungsmittel, Pollen) oder zur Entwicklung von allergischen Erkrankungen bei? Vor dem Hintergrund der Hygiene-Hypothese (Impfungen verhindern Infektionen, Infektionen verhindern Allergie-Entwicklung) erscheint dies immunologisch diskutierbar, experimentelle Untersuchungen im murinen Modell unterstützen diese Hypothese. Mittler-

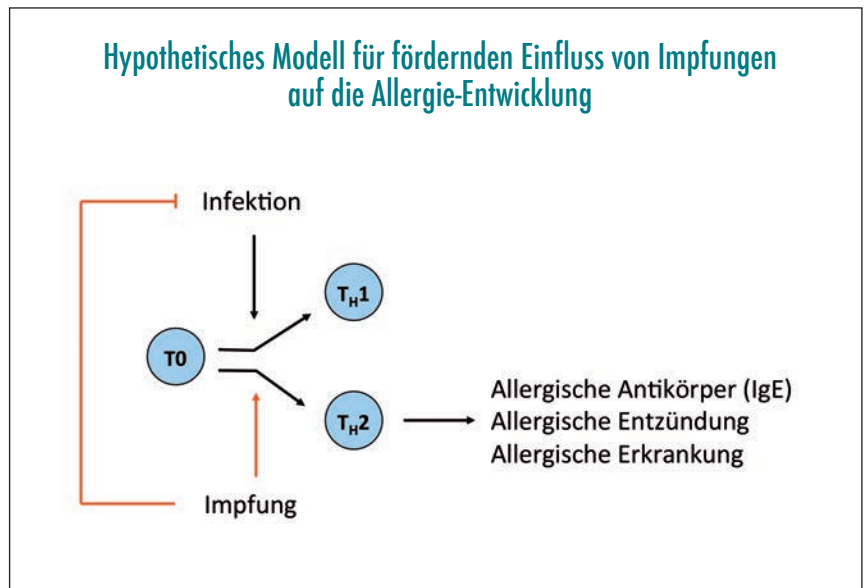


Abb. 2

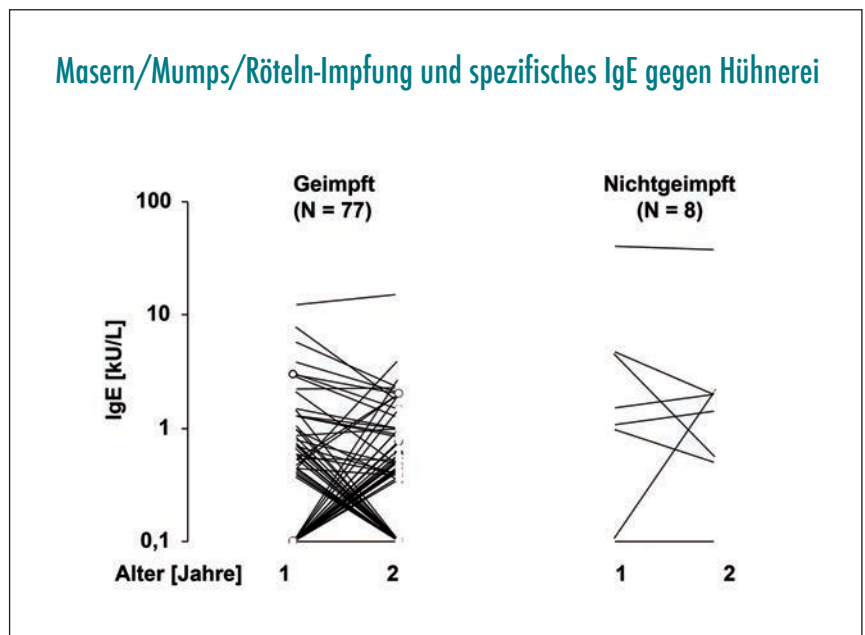


Abb. 3

weile liegen dazu umfangreiche Daten aus zwei Typen von epidemiologischen Studien vor:

(1) Untersuchungen des Zusammenhangs von Impfung gegen einzelne Infektionserkrankungen (z. B. Masern, Pertussis) und allergischen Erkrankungen;

(2) Untersuchungen des Zusammenhangs von Durchimpfung (gegen verschiedene Infektionserkrankungen) und allergischen Erkrankungen.

Zu großer Popularität kam eine Querschnittsstudie, in der 295 Kinder einer Waldorfschule mit 380 Kindern aus öf-

fentlichen Schulen in Schweden verglichen wurden. Zwar waren an der Waldorfschule 18 Prozent der Kinder MMR-geimpft (an den öffentlichen Schulen 93 Prozent) und nur 24 Prozent allergisch sensibilisiert (an den öffentlichen Schulen 34 Prozent), aber eine Reihe weiterer

potenzieller Einflussfaktoren war ebenfalls ungleich verteilt [1]. Demgegenüber waren in der MAS-90-Geburtskohorte die Kinder mit besserer Durchimpfung seltener gegen Allergene sensibilisiert, wobei für potenzielle Confounder adjustiert wurde [8].

Die geringen Spuren von Ovalbumin im MMR-Impfstoff scheinen keine Relevanz für die allergische Sensibilisierung gegen Hühnerei zu haben. Ein Vergleich von MMR-geimpften und nicht geimpften Kindern zeigt, dass Kinder zwischen dem ersten und dem zweiten Geburtstag ihre allergische Sensibilisierung gegen Hühnerei erwerben oder verlieren können, aber kein systematischer Trend erkennbar ist (Abb. 3).

Fördern Schutzimpfungen die Entwicklung klinisch manifester Allergien?

Entscheidender ist die Frage, ob die Entwicklung klinisch manifester Allergie durch Schutzimpfung gefördert wird. In der bereits erwähnten Studie aus Schweden war bei Schülern der anthroposophischen Schule die Prävalenz allergischer Erkrankung mit 13 Prozent signifikant niedriger als mit 25 Prozent bei den Schülern der Regelschulen [1]. Wie bereits erwähnt, erscheint eine kausale Verknüpfung von niedrigerer Impfquote bei den anthroposophischen Schülern mit niedrigerer Allergie-Rate wegen der unberücksichtigten möglichen Confounder als problematisch. Kinder mit anthroposophischem Hintergrund sind auch in der PARSIVAL-Studie untersucht worden; dort waren nur 26 Prozent MMR-geimpft (gegenüber 72 Prozent der Kinder von Regelschulen), hatten allerdings auch etwa dreimal so häufig Masern (33 vs. 10 %); während MMR-Impfung mit einer um 58 Prozent höheren Rate von allergischer Rhinokonjunktivitis assoziiert war, wurde kein Effekt im Hinblick auf die in der Regel frühere atopische Dermatitis sowie im Hinblick auf Asthma gefunden und auch kein Effekt von Masern-Infektion auf klinische Allergie gefunden [4]. Daten im Hinblick auf andere Impfungen wurden nicht mitgeteilt.

Die Ergebnisse werfen Fragen hinsichtlich der biologischen Plausibilität (stärkerer Effekt von natürlicher Infektion als von mild nachahmender Infektion erwartet) als auch hinsichtlich des durch Vorenthaltung des Impfschutzes eingekauften vielfach höheren Risikos auf „Neben-

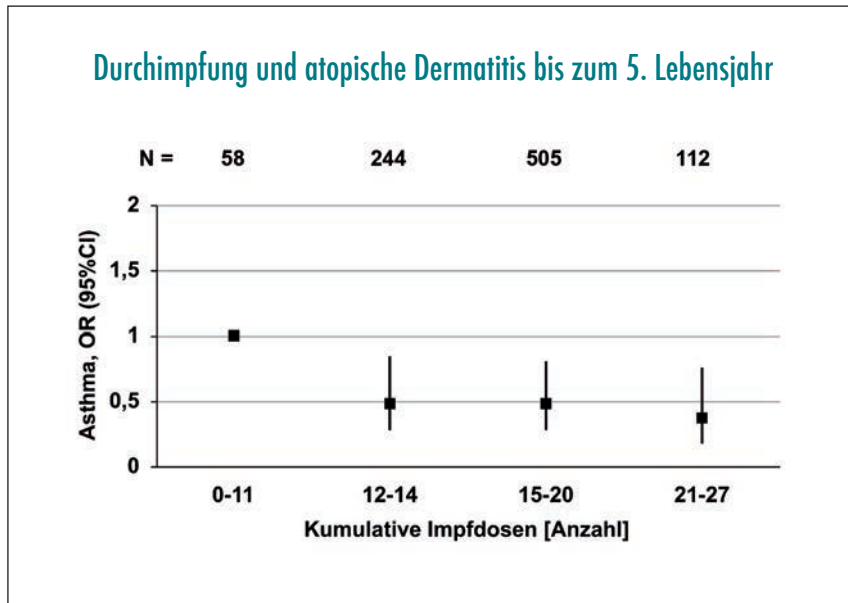


Abb. 4a [8]

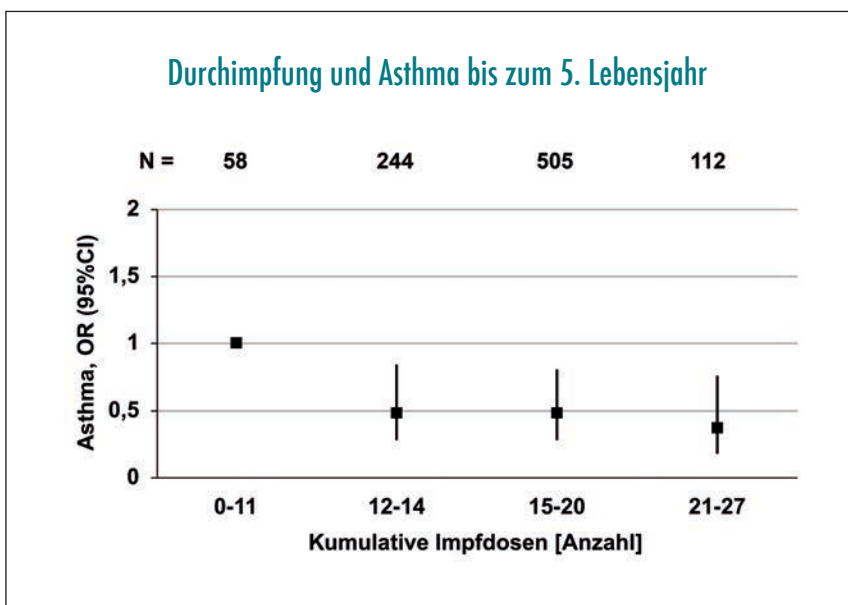


Abb. 4b [8]

wirkungen“ der Infektion wie Enzephalitis auf.

Die Pertussis-Impfung wurde als Allergie-fördernd angeklagt, weil Pertussis-Toxin, das auch in den azellulären Impfstoffen enthalten ist, im Tiermodell als IgE-Promotor genutzt wird. In einer Querschnittsstudie wurde gefunden, dass Kinder mit (zellulärer) Pertussis-Impfung häufiger an Asthma litten als nicht geimpfte Kinder [17]. In einer sehr sorgfältigen longitudinalen Studie, in der Kinder prospektiv mit zellulärem, azellulärem Pertussis-Impfstoff oder Placebo geimpft wurden, wurde kein Allergie-fördernder Effekt der Pertussis-Impfung beobachtet [15, 16]. Auch in der ISAAC-Studie wurde kein fördernder Einfluss der Pertussis-Impfung gefunden [13].

Aus Deutschland stehen zwei weitere große Studien zur Verfügung. In der KiGGs-Studie sind nur sehr wenige Kinder nicht geimpft worden (je nach Altersgruppe 1–4 Kinder), so dass keine Berücksichtigung von Confoundern und keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einflusses von Impfungen auf die Allergie-Entwicklung möglich sind [19]. In der Multizentrischen Allergie-Studie wurden die Kinder nach Perzentilen der kumulativen Impfantigen-Dosen untersucht. Wenn die am schlechtesten durchgeimpften Kinder als Referenz betrachtet werden, ergibt sich sowohl für die atopische Dermatitis als auch für Asthma dosisabhängig eine Risiko-Absenkung mit besserer Durchimpfung [8] (Abb. 4). Im Follow-up nach 20 Jahren war mit besserer Durchimpfung eine signifikante Risiko-Reduktion von 34 Prozent assoziiert [5].

Ähnlich wurde in einer europäischen multizentrischen Querschnittsstudie bei Kindern mit am ersten Geburtstag bereits etablierter atopischer Dermatitis dosisabhängig mit besserer Durchimpfung eine Absenkung des Risikos für schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis gefunden (Abb. 5); im Hinblick auf keine der untersuchten Impfungen wurde eine Erhöhung des Risikos für schwereres Ekzem beobachtet (signifikant verringertes Risiko bei Impfung gegen Pertussis oder Varizellen) [9].

Schwerere Neurodermitis und Anzahl der Impf-Dosen im 1. Lebensjahr

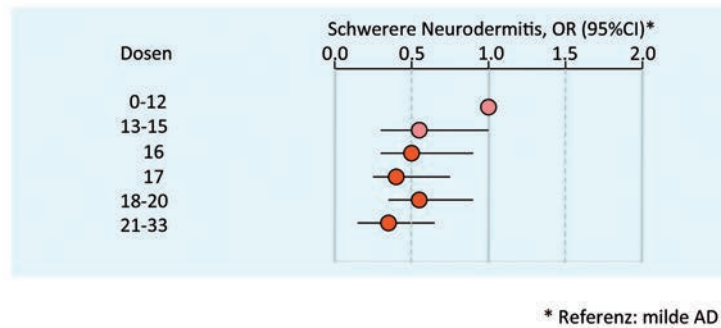


Abb. 5 [9]

Wichtige Hintergrundinformationen bei Impf-Beratung im Hinblick auf mögliche Allergieentwicklung

- Schutzimpfungen können als Bestandteil der normalen Impfantwort eine IgE-Antwort gegen das Impfantigen induzieren. Dieses IgE ist nicht prädiktiv für allergische Impfreaktion.
- Die üblichen Schutzimpfungen im Kindesalter sind nicht mit einem erhöhten Risiko für allergische Sensibilisierung gegen andere nutritive oder inhalative Allergene verbunden.
- Das Risiko für die Ausprägung von Neurodermitis, Asthma oder Heuschnupfen wird durch Schutzimpfungen nicht erhöht.
- Das Risiko für schwerere Neurodermitis wird nicht durch Schutzimpfungen erhöht.
- Es gibt Hinweise, dass bessere Durchimpfung mit geringerem Allergie-Risiko assoziiert sein könnte.
- Das Risiko für schwere Begleitsymptome durch impfpräventable Erkrankungen überwiegt bei weitem ein etwaig erhöhtes Allergie-Risiko.
- Auch Kinder mit atopischer Prädisposition sollten möglichst termingerecht und vollständig geimpft werden.

Beugen Schutzimpfungen einer Allergie-Entwicklung vor?

Ist insgesamt kein erhöhtes Risiko für die Allergie-Entwicklung durch Impfungen zu erwarten, so ist insbesondere die BCG-Impfung hinsichtlich eines

Allergie-protectiven Potenzials untersucht worden. Tuberkulose-Exposition, dokumentiert durch eine hohe Prävalenz von Tuberkulin-Starkreagenten, ist bei Schülern in Japan mit niedrigeren Raten allergischer Sensibilisierung, allergischer Erkrankung (atopische Derma-

titis, Asthma, Heuschnupfen) und niedrigerem Titer von pro-allergischen Th2-Typ-Zytokinen gefunden worden [20]. Ganz analog wurde im Maus-Modell gezeigt, dass BCG-Impfung vor Allergenexposition allergische Sensibilisierung, pro-allergische Zytokine und allergische Atemweghyperreagibilität herunter regulieren kann [11]. In einer großen Berliner Querschnittsstudie wurde eine Assoziation von BCG-Impfung und einem um 15 Prozent niedrigeren Asthma-Risiko gefunden, jedoch kein Effekt auf Neurodermitis oder Heuschnupfen [7]. In der Multizentrischen Allergiestudie wurde longitudinal kein signifikanter Effekt auf die Allergieentwicklung beobachtet [6]. Viele andere seitdem veröffentlichte Studien haben die experimentellen Daten mehrheitlich nicht bei Kindern replizieren können [12]. Auch Interventionsstudien bei allergisch erkrankten Patienten haben keinen konsistenten Effekt ergeben.

Fazit

Zusammenfassend legt die derzeit zur Verfügung stehende Datenlage den Schluss nahe, dass im frühen Kindesalter übliche Schutzimpfungen nicht mit einem erhöhten Risiko für allergische Sensibilisierung oder allergische Erkrankung assoziiert sind. Einzelne Studien sind damit im Einklang, dass Impfungen letztlich auf mildere Art nachgeahmte Infektionen sind und so ganz im Sinne der Hygiene-Hypothese zu einer Allergie-Risiko-Absenkung beitragen könnten.

Bei der Kommunikation mit Eltern von zu impfenden Kindern sollte nicht vergessen werden, dass gegenüber manchen Impfungen für viele ernste Komplikationen wie Enzephalitis ein um etliche Log-Stufen höheres Risiko besteht. Deshalb sollte keinem Kind, auch nicht bei familiärer Atopie-Disposition oder früher Neu-

rodermitis, der reguläre Impfschutz vor-enthalten werden.

*PD Dr. med. Christoph Grüber
Klinikum Frankfurt (Oder), Kinderzentrum
Müllroser Chaussee 7
15202 Frankfurt (Oder)
E-Mail: Christoph.Gruerber@klinikum
ffo.de*

Literatur

- [1] Alm JS et al. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485–8.
- [2] Berth-Jones J, Arkwright PD, Marasovic D, Savani N, Aldridge CR, Leech SN, Morgan C, Clark SM, Ogilvie S, Chopra S, Harper JI, Smith CH, Rook GA, Friedmann PS. Killed *Mycobacterium vaccae* suspension in children with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1115–21.
- [3] Dannemann A et al. Specific IgE and IgG₄ immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in atopic and nonatopic children during the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 262–7.
- [4] Flöistrup H, Swartz J, Bergström A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, Waser M, Braun-Fahrlander C, Schram-Bijkerk D, Huber M, Zutavern A, von Mutius E, Ublagger E, Riedler J, Michaels KB, Pershagen G; Parsifal Study Group. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 59–66.
- [5] Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O, Forster J, Schuster A, Schramm D, Bauer CP, Hoffmann U, Beschoner J, Wagner P, Bergmann R, Bergmann K, Matricardi PM, Wahn U, Lau S, Keil T. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014 [Epub ahead of print]
- [6] Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U; MAS-90 Study Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001; 107: e36.
- [7] Grüber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 177–81.
- [8] Grüber C, Illi S, Lau S, Nickel R, Forster J, Kamin W, Bauer CP, Wahn V, Wahn U; MAS-90 Study Group. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003; 111: e282–8.
- [9] Grüber C, Warner J, Hill D, Bauchau V; EPAAC Study Group. Early atopic disease and early childhood immunization – is there a link? *Allergy* 2008; 63: 1464–72.
- [10] Heininger U. An internet-based survey on parental attitudes towards immunization. *Vaccine* 2006; 24: 6351–5.
- [11] Herz U, Gerhold K, Grüber C, Braun A, Wahn U, Renz H, Paul K. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 867–74.
- [12] Matricardi PM, Yazdanbakhsh M. Mycobacteria and atopy, 6 years later: a fascinating, still unfinished, business. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 717–20.
- [13] Nagel G, Weinmayr G, Flohr K, Kleiner A, Strachan DP; ISAAC Phase Two Study Group. Association of pertussis and measles infections and immunizations with asthma and allergic sensitization in ISAAC Phase Two. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 737–46.
- [14] Nilsson L et al. Pertussis IgE and atopic disease. *Allergy* 1998; 53: 1195–1201.
- [15] Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. Allergic disease at the age of 7 years after pertussis vaccination in infancy: results from the follow-up of a randomized controlled trial of 3 vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 1184–9.
- [16] Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 734–8.
- [17] Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994; 272: 592–3.
- [18] Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGs). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50: 701–10.
- [19] Schmitz R, Poethko-Müller C, Reiter S, Schlaud M. Vaccination status and health in children and adolescents: findings of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGs). *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 99–104.
- [20] Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77–9.

Vorgehen bei vermuteter allergischer Reaktion auf Impfung

Tobias Ankermann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Michael Gerstlauer, Klinik für Kinder und Jugendliche am Klinikum Augsburg

Einleitung

Allergische Reaktionen auf Impfstoffe sind insgesamt seltene Ereignisse. Systematische Untersuchungen berichten eine Inzidenz von 4,8 bis 83 unerwünschten Ereignissen auf 100.000 Impfdosen (Übersicht bei Fritsche PJ et al. [1]). Diese Reaktionen sind aber meist sehr mild und zeigen sich nur an und um die Impfstelle. Anaphylaktische, schwere Reaktionen sind eine Rarität. Für diese wird eine Häufigkeit von 0,065 Ereignissen auf 100.000 Impfdosen berichtet [2]. Knapp ein Drittel davon (31 %) tritt im Rahmen der ersten Injektion auf. Mögliche Komponenten von Impfstoffen, die allergische Reaktionen auslösen können, zeigt Tab. 1.

Dieser Beitrag soll das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei weiteren Impfungen nach Verdacht auf eine schwere allergische Reaktion auf den Impfstoff erläutern (Analog Grad II nach Ring und Messmer und höhergradig [3]). Das Procedere bei Sensibilisierung oder bekannter Allergie gegen Impfstoffkomponenten (z. B. Hühnerei, Gelatine, Hefe, Neomycin) ist nicht Gegenstand des Beitrages.

Diagnostik

Die publizierten Algorithmen zum diagnostischen Vorgehen sind nicht in prospektiven oder retrospektiven Untersuchungen evaluiert, die Verfahren beruhen auf den Erfahrungen einzelner Gruppen und sind nicht standardisiert [1, 4–10].

Nach einer Impfreaktion ist vor jedweder Diagnostik in Synopsis mit der

Mögliche Allergenquellen in Impfstoffen

(modifiziert nach [1])

- Kontaminationen aus den Kulturmedien (Hühnerei, Pferdeserum, Zellbestandteile von Mäusen, Affen, Hunden)
- Zusatzstoffe
 - Antibiotika (Neomycin, Kanamycin, Tetracyclin, Gentamycin, Streptomycin, Polymyxin B, Amphotericin B)
 - Konservierungsmittel (Formaldehyd, Thiomersal, Natriumtimerfonat, 2-PE, Octoxinol)
 - Stabilisatoren (Gelatine, Lactose, Polysorbat 80/20)
- Verunreinigungen (Latex)
- Aktive Impfstoffe (Toxoide, attenuierte Erreger)

Tab. 1

Schwere der Reaktion eine Risiko-Nutzen-Abwägung im Gespräch mit Patient und Eltern notwendig. Eine Diagnostik ist nur dann sinnvoll, wenn weitere Impfungen mit dem entsprechenden Impfstoffen notwendig und geplant sind.

Erster Schritt der Diagnostik ist eine sorgfältige Anamnese. Kardinalfragen der Anamnese sind die Frage nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion (Soforttypreaktion innerhalb von vier Stunden; verzögerter Reaktionstyp), die Frage nach der Ausdehnung (lokal oder systemisch) und eine genaue Beschreibung des klinischen Bildes sowie die Klärung der Inhaltsstoffe und möglichen auslösenden Komponenten/Inhaltsstoffen des Impfstoffes. Neben diesen Informationen sind auch weitere Informationen insbe-

sondere bei verzögerten Reaktionen zur Abgrenzung möglicher anderer Ursachen oder Augmentationsfaktoren notwendig (s. Tab. 2).

Eine weitere Diagnostik ist nur bei schweren Soforttypreaktionen sinnvoll (analog Grad II und größer nach Ring und Messmer [3]). Bei Reaktionen vom verzögerten Typ liegen keine Daten vor, dass spezifische diagnostische Tests zur Risikostratifizierung vor weiteren Impfungen geeignet sind. Möglicherweise ist bei verzögerten Reaktionen ein Patchtest zur Identifizierung des Allergens sinnvoll.

Bei systemischen Soforttypreaktionen, die im Hinblick auf das klinische Bild mit einer IgE-vermittelten Reaktion vereinbar sind (Hinweise s. Tab. 2), ist eine Hauttestung zur Abschätzung der Reaktivität auf

Anamnestische Informationen vor Diagnostik bei V. a. allergische Impfreaktion

(modifiziert nach [1] und [7])

- Zeitpunkt und Verlauf der Reaktion
- Ausdehnung und Symptomatik der Reaktion
- Spontane Rückbildung oder Rückbildung unter Medikation (welche?)
- Mögliche Augmentationsfaktoren (Infektion, körperliche Belastung, zeitnahe Applikation anderer potenzieller Allergene)
- Information zu spezifischem Impfstoff (Hersteller, Charge)
- Impfanamnese
- Allergie-/Atopieanamnese des Patienten (Asthma, Rhinokonjunktivitis, Ekzem, Urtikaria, Nahrungsmittelallergie, Medikamentenallergie)

Tab. 2

den spezifischen Impfstoff sinnvoll. Bei klinischen Hinweisen auf spezifische Reaktionen gegen Komponenten des Impfstoffes sind, wenn verfügbar, Analysen der Sensibilisierung durch Hauttest bzw. Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper sinnvoll (z. B. Hühnereiallergie, Gelatineallergie, Hefeallergie). Zur Abgrenzung von unspezifischen Reaktionen wird empfohlen, die Hauttestung mit verdünnter Lösung sequentiell auch als intracutane Testung durchzuführen. Abb. 1 gibt einen Überblick über das diagnostische Vorgehen. Hauttestungen (Haut-Prick-Test und intracutane Testung) sind entsprechend den gültigen Empfehlungen von in der Durchführung und Bewertung von Hauttestungen erfahrenen Kollegen durchzuführen, da bei der Hauttestung (insbesondere der intracutanen Testung mit 1:10 Verdünnung) mit Impfstoffen irritative, unspezifische Reaktionen nicht selten sind [11].

Vorgehen bei nachfolgender Impfung nach allergischer Reaktion nach Impfung

Die Entscheidung über nachfolgende Impfungen sollte erst nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abschätzung im Gespräch

mit Patient und Eltern durchgeführt werden. Eine sorgfältige Aufklärung im persönlichen Gespräch mit Eltern und Patient und die schriftliche Dokumentation des Aufklärungsgesprächs sind vor erneuter Impfung nach Impfreaktionen obli-

gat. Wenn möglich sollte versucht werden, die Impfung mit einem alternativen Impfstoff, der das identifizierte oder vermutete Allergen nicht oder in geringerer Konzentration enthält, durchzuführen.

Für Kinder mit gesicherter Soforttypreaktion kann folgendes Vorgehen für weitere Impfungen empfohlen werden. Der Vorschlag basiert aber auf persönlichen Erfahrungen verschiedener Gruppen und ist nicht systematisch evaluiert:

1. Hauttestung negativ, stattgehabte Reaktion keine anaphylaktische lebensbedrohliche Reaktion oder keine systemische Reaktion

→ Ambulante Gabe des Impfstoffes mit anschließender Beobachtung in der Praxis für 30 Minuten (eventuell bei Auftreten der Indexreaktion nach 30 Minuten längere Beobachtungszeit)

2. Hauttestung positiv (oder Hauttestung uneindeutig) und klinisch relevante Reaktion auf Impfstoff

→ fraktionierte Impfstoffgabe (s. u., Tab. 3), stationäre Überwachung für eine Nacht, eventuell Prämedikation mit Antihistaminika und Glukokortikoiden

Diagnostische Testungen bei V. a. allergische Impfreaktion

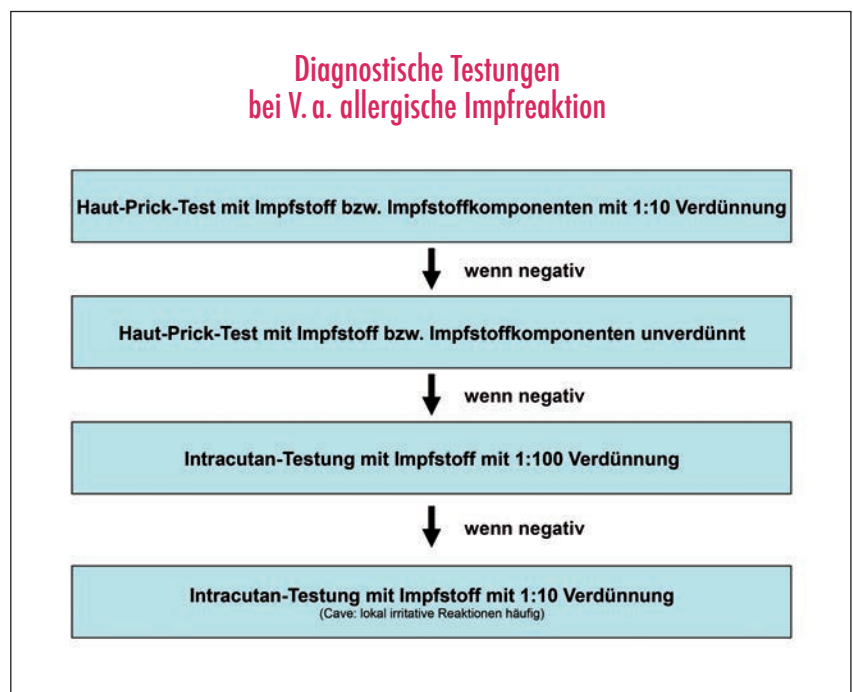


Abb. 1

Injektionsschema bei Impfung von Patienten mit Zustand nach Soforttypreaktion und positiver Hauttestung

1. 0,05 ml 1:10 Verdünnung des Impfstoffes
2. 0,05 ml des unverdünnten Impfstoffes
3. 0,10 ml des unverdünnten Impfstoffes
4. 0,15 ml des unverdünnten Impfstoffes
5. 0,20 ml des unverdünnten Impfstoffes
6. (bei Impfstoffen mit 1,0 ml Injektionsvolumen Gabe des Restes von 0,5 ml)

Dosisintervall 15–30 (–60) min

Abbruch und Therapie (Antihistaminika, Glukokortikoide, Epinephrin i.v.) bei klinischen Symptomen und Zeichen

Tab. 3

3. Hauttestung negativ, aber stattgehabte Reaktion anaphylaktische lebensbedrohliche Reaktion oder systemische Reaktion

→ Gabe von 10% der Impfdosis. Beobachtung für 30 Minuten. Wenn keine Reaktion: Gabe der Restdosis (90%), stationäre Überwachung für eine Nacht

4. Anaphylaktische oder systemische Reaktion auf Mehrfachimpfstoffe, Hauttestung nicht plausibel oder nicht eindeutig

→ Impfstoffgabe und Überwachung, wenn möglich mit Einzelkomponenten. Fraktionierte Impfstoffgabe wie unter 3. erwägen.

Kinder mit Reaktionen vom verzögerten Typ auf Impfungen können erneut ambulant geimpft werden. Eine Risikoabschätzung ist mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht möglich.

Für Patienten, bei denen eine systemische Soforttypreaktion aufgetreten ist, mit nachgewiesener Reaktivität im Hauttest gegen Impfstoffe und/oder Impfstoffkomponenten, kann, wenn eine unbedingte Notwendigkeit zur Impfung besteht, eine fraktionierte Gabe mit einer Dosisescalation durchgeführt

werden (siehe Tab. 3 [10]). Dieses Injektionsschema sollte unter Überwachungsbedingungen (Blutdruckmessung, Monitor, Pulsoximetrie, liegender i. v.-Zugang) mit Möglichkeit intensivmedizinischer Intervention durchgeführt werden. Eine

sinnvolle Ergänzung dieser Sicherheitsvorkehrungen ist die fraktionierte Gabe der Impfdosis gegebenenfalls unter Prämedikation mit Antihistaminika und Glukokortikoiden analog der Anwendung bei Patienten mit Allergie gegen iodhaltige Röntgen-Kontrastmittel [12]. Weder das Vorgehen mit fraktionierter Gabe noch die Prämedikation mit Antihistaminika und Glukokortikoiden sind aber systematisch untersucht und obliegen damit der persönlichen Nutzen-Risiko-Abwägung des Behandlers.

*PD Dr. med. Tobias Anker mann
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel
E-Mail: anker mann@pediatrics.uni-kiel.de*

*Dr. med. Michael Gerstlauer
Klinik für Kinder und Jugendliche am Klinikum Augsburg
Stenglinstr. 2, 86154 Augsburg
E-Mail: Michael.Gerstlauer@klinikum-augsburg.de*

Literatur

- [1] Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity – update and overview. *Swiss Med Wkly* 2010. 140 (17–18): 238–46.
- [2] Bohlke K et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003. 112 (4): 815–20.
- [3] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977. 1 (8009): 466–9.
- [4] Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Curr Allergy Rep* 2001. 1 (1): 11–7.
- [5] Grüber C, Niggemann B. A practical approach to immunization in atopic children. *Allergy* 2002. 57 (6): 472–9.
- [6] Kroger AT et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006. 55 (RR-15): 1–48.
- [7] Wood RA et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008. 122 (3): e771–7.
- [8] Kelso JM et al. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009. 103 (4 Suppl 2): S1–14.
- [9] Kelso JM et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012. 130 (1): 25–43.
- [10] American Academy of Pediatrics. Active Immunization, in Pickering LK et al. (Editors). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village 2006. 446–448.
- [11] Wood RA, Setse R, Halsey N. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007. 120 (2): 478–81.
- [12] Canter LM. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Allergy Asthma Proc* 2005. 26 (3): 199–203.

Aktuelle Fragen an den Allergologen

Laufbelastung ein Risikofaktor bei einer SIT?

Dr. W. aus K. fragt:

Ein zwölfjähriger Junge hat sich in meiner Praxis vorgestellt mit einer allergischen Sensibilisierung gegen Gräser, Roggen, Frühblüher, Hund, Katze und Pferd. Bei ihm bestanden Hinweise auf ein Asthma bronchiale, das intermittierend mit inhalativen Steroiden behandelt wurde. Eine Bioresonanz-Therapie hat bisher nicht geholfen.

Im Symptomtagebuch 2013 hatte der Junge deutliche allergische Symptome während der Sommermonate, so dass ich mit eine Hyposensibilisierung gegen Gräser und Roggen begonnen habe. Die erste Dosis wurde gut vertragen. Vor der zweiten Spritze wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

15.00 Uhr: Ruhelungenfunktion

15.11 Uhr: Lungenfunktion nach Laufbelastung im Freien (6 min Laufbelastung im Freien, am Ende der Belastung: Herzfrequenz 185/min, SPO₂ 98 %)

15.15 Uhr: Es erfolgte die zweite Gabe der Hyposensibilisierung (0,2 ml Hypo s.c.)

Darauf zeigte der Junge folgende Reaktion:

15.20 Uhr: Dyspnoe, leichtes Giemen

15.40 Uhr: Kratzen im Hals, komisches Gefühl, leichte Enge im Hals

16.10 Uhr: Im Krankenwagen: leichter Schwindel, RR stabil

Meine Fragen zu diesem Fall lauten:

1. Stellt eine unspezifische Provokation mit Laufbelastung im Freien einen Risikofaktor für eine Reaktion auf eine anschließend durchgeführte Hyposensibilisierung dar?
2. Sollte man eine Laufbelastung und eine Hyposensibilisierung nicht mehr an einem Tag durchführen?



PD Dr. med. Tobias Ankermann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie:

Körperliche Aktivität, die mit einer relevanten Erhöhung des Herzzeitminutenvolumens, des Atemminutenvolumens und/oder der Körpertemperatur einhergeht, ist ein Augmentationsfaktor für anaphylaktoide Reaktionen. Diese Reaktionen können an allen von einer klinischen Allergie betroffenen Endorganen (Nase, Atemwege/Lunge) stattfinden und sind einer der Risikofaktoren für unerwünschte Effekte (Nebenwirkungen) der subcutanen spezi-

fischen Immuntherapie (SCIT)[2, 3]. Für die trans mukosale (z. B. sublinguale, SLIT) spezifische Immuntherapie wird das aufgrund theoretischer Überlegungen auch so postuliert, gilt aber als nicht gesichert [5].

Insgesamt sind solche Ereignisse selten, ernste Ereignisse sehr selten [6].

Pathophysiologisch werden mehrere Faktoren als Ursache belastungsinduzierter allergischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen diskutiert:

1. Erhöhte Allergenfreisetzung und verstärkte Distribution des Allergens durch vermehrte Durchblutung der Subkutis und erhöhtes Herzzeitminutenvolumen.
2. Eine Aktivierung kutaner Mastzellen durch körperliche Belastung.

Zudem werden mehrere Faktoren diskutiert, die zu einer vermehrten transkutanen und intestinalen Aufnahme von Allergenen unter Belastung führen (erhöhte gastrointestinale Mobilität und Permeabilität, Blutredistribution ins Intestinum als Folge der Belastung u. a.; Übersicht bei [1, 4]).

Eltern, Betreuer und Patienten sind daher zu instruieren, dass am Tage der Injektion intensive sportliche Betätigungen (Joggen, Fußballspielen, Radfahren usw.) und andere Tätigkeiten, die das Herzminutenvolumen und/oder die Körpertemperatur erhöhen (z. B. Sauna), unterbleiben sollen [2].

Die Fragen lassen sich so beantworten:
1. Ja, eine Laufbelastung im Freien stellt einen Risikofaktor für eine anschlie-

ßend (im vorliegenden Fall fünf bis zehn Minuten nach Laufbelastung) auftretende klinische Reaktion mit Zeichen des Belastungsasthmas und anaphylaktoider Reaktion dar.

2. Starke körperliche Belastungen sollten nicht am Tag einer spezifischen Immuntherapie durchgeführt werden.

PD Dr. med. Tobias Ankermann
Univ.-Klinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel
E-Mail: ankermann@pediatrics.uni-kiel.de

Literatur

[1] Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 45–51

[2] Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Umweltmedizin (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten Erkrankungen. *Allergo J* 2009; 18: 508–537

[3] Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998; 101:E8

[4] Robson-Ansley P, Toit G. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 312–317

[5] Senna Ge, Bonadonna P, Crivellaro Ma et al. Physical exercise does not favour adverse reactions to allergen immunotherapy by the sublingual route. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 58–59

[6] Ventura Mt, Giuliano G, Buquicchio R et al. Local and systemic reactions occurring during immunotherapy: an epidemiological evaluation and a prospective safety-monitoring study. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30: 153–161

Pharmakologische Bedenken gegen die gleichzeitige Einnahme von Antihistaminika und Antiepileptika?

Dr. F. aus L. fragt:

In einer Unterhaltung am Rande einer Fortbildungsveranstaltung kam die Frage auf, ob aus pharmakologischer Sicht die gleichzeitige Einnahme von Antihistaminika bei Allergien, also H1-Histaminrezeptorantagonisten, und Antiepileptika zu Problemen führen kann. Tatsächlich findet sich in der Fachinformation einiger Antihistaminika ein Warnhinweis für die Anwendung bei Patienten mit Epilepsie und Patienten mit Krampfneigung. Es stellt sich die Frage, welcher Art die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sein könnten, welcher pharmakologische Mechanismus zugrunde liegt und mit welcher Wahrscheinlichkeit derartige Probleme auftreten könnten.



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

Pharmakokinetische Interaktion?

Eine pharmakokinetische Wechselwirkung kann die Arzneistoffabsorption, Verteilung, den Metabolismus oder die Elimination betreffen. Ungefähr 80 Prozent der klinisch eingesetzten Arznei-

stoffe werden metabolisiert [1], hier finden sich häufig Interaktionen, da die Substanzen um Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme konkurrieren, sie hemmen oder induzieren können. Mit entsprechend veränderten Plasmaspiegeln kann eine abgeschwächte oder aber toxische Wirkung einhergehen. Antihistaminika werden oft über CYP3A4-Enzyme metabolisiert, die klassischen Vertreter der Antiepileptika sind häufig Enzyminduktoren. Eine derartige pharmakokinetische Interaktion wurde unter gleichzeitiger Einnahme von Fexofenadin (z. B. Telfast®) und Carbamazepin (z. B. Tegretal®) beschrieben [2]. Es

resultierten erniedrigte Plasmaspiegel an Fexofenadin, jedoch wurde nicht untersucht, ob dies mit einer unzureichenden Wirkung des Antihistaminikums einherging. Die klinische Relevanz dieser Studie ist damit unklar. In Tierversuchen konnte keine Veränderung freier Plasma- oder ZNS-Konzentrationen unter Co-Medikation mit H1-Antihistaminika und Antiepileptika beobachtet werden [3].

Pharmakodynamische Interaktion?

Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zweier Arzneistoffe kann zu ei-

ner Wirkungsverstärkung oder Wirkungsabschwächung führen. Hierbei können direkte (z. B. Bindung an den gleichen Rezeptor) oder indirekte Mechanismen eine Rolle spielen [4]. Antiepileptika blockieren Calcium- oder Natriumkanäle oder verstärken inhibitorische GABA-erge Mechanismen. Dadurch kommt es zu einer Verstärkung der neuronalen Hemmung bzw. zu einer Hemmung der Erregung. Antihistaminika blockieren in erster Linie den H1-Histaminrezeptor. Gerade die H1-Antagonisten der 1. Generation wie Dimetinden (z. B. Fenistil®) oder Ketotifen (z. B. Ketof®) haben jedoch keine hohe Rezeptorspezifität, sie haben zusätzlich beispielsweise anticholinerge Wirkqualitäten. Zudem sind sie ZNS-gängig, was sich typischerweise in einer Sedierung manifestieren kann. Gerade Kinder zeigen jedoch auch häufig paradoxe zentrale Erregungsreaktionen [5]. Es ist naheliegend, dass dieser paradoxe Effekt insbesondere dann kritisch sein könnte, wenn bei den Patienten eine erhöhte Krampfbereitschaft besteht. Tatsächlich finden sich in der Literatur Fallberichte über die Provokation von Krampfanfällen, beispielsweise nach Einnahme von Ketotifen, bei einem fünfjährigen Jungen mit Epilepsie und bei zwei vier Monate alten Jungen [6, 7]. Die Autoren folgerten, dass zentral wirksame H1-Antihistaminika prokonvulsive Effekte haben können, insbesondere bei Kindern in der Entwicklungsphase bzw. bei Patienten mit herabgesetzter Krampfschwelle. Damit spricht einiges für eine mögliche indirekte pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Antihistaminika und Antikonvulsiva.

Art und Hintergrund der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Histamin spielt eine Rolle bei zentralnervösen Systemfunktionen wie Aufmerksamkeit oder Wachheit. Die Aktivierung von zentralen H1-Rezeptoren führt zu einer Depolarisation bzw. zur Erhöhung der Aktionspotenzialfrequenz der Neurone, hat also eine exzitatorische Wirkung. Gelegentlich kann es jedoch auch zu einer Hyperpolarisation und Suppression der neuronalen Feuerfrequenz kommen [8].

In Tierversuchen wurde beobachtet, dass klassische H1-Antihistaminika, wie zum Beispiel Ketotifen, in verschiedenen Epilepsiemodellen eine prokonvulsive Wirkung entfalten können. Darüber hinaus waren in einigen Fällen das Langzeitgedächtnis und die motorischen Leistungen der Tiere beeinträchtigt. Experimentaltreihen mit verschiedenen Kombinationen aus Antihistaminika und Antiepileptika wiesen auf eine Abhängigkeit der prokonvulsiven Effekte von der Substanz, ihrer Dosis und Medikationsdauer hin. Zudem spielte das Alter der Tiere eine Rolle, wobei ein höheres Risiko bei jüngeren Tieren beobachtet wurde [9–11]. Dies lässt darauf schließen, dass das zentrale histaminerge System offenbar eine wichtige Rolle für die Hemmung von Krampfanfällen durch die Stimulation zentralnervöser H1-Rezeptoren spielt.

Fazit

Es gibt Hinweise auf eine mögliche pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Antihistaminika und Antiepileptika im Sinne einer Wirkungsabschwächung der Antiepileptika aufgrund potenzieller prokonvulsiver Effekte einiger H1-Histaminrezeptorantagonisten. Ein Risiko sollte in erster Linie von peroral angewendeten Antihistaminika ausgehen, die ZNS-gängig sind, also Antihistaminika der ersten Generation. Fallberichte beschreiben hier insbesondere ein Risiko für Ketotifen. Jedoch können auch einige H1-Antihistaminika der 2. Generation – wenn auch in deutlich geringerem Ausmaß – die Blut-Hirn-Schranke passieren, so z. B. Cetirizin/Levocetirizin (z. B. Zyrtec®/Xusal®), so dass auch diese Substanzen histaminerge Neuronen hemmen könnten.

Vorsicht ist insbesondere bei sehr jungen Patienten in der Entwicklungsphase bzw. bei Patienten mit erhöhter Krampfbereitschaft geboten. Die Inzidenz des Auftretens dieser pharmakodynamischen Interaktion ist wahrscheinlich sehr gering. Es ist jedoch auch denkbar, dass es eine nennenswerte Dunkelziffer gibt, da eine Häufung von Krampfanfällen unter Umständen ausschließlich der unzureichenden Einstellung mit dem Antiepileptikum zugeschrieben werden könnte [12]. Auch hier wäre es wieder wichtig, Verdachtsmomente dieser potenziellen Interaktion zu melden, damit eine bessere Einschätzung der tatsächlichen Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung möglich wird.

leptikum zugeschrieben werden könnte [12]. Auch hier wäre es wieder wichtig, Verdachtsmomente dieser potenziellen Interaktion zu melden, damit eine bessere Einschätzung der tatsächlichen Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung möglich wird.

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

Literatur

- [1] Yokoi T: Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci* 2009; 34 Suppl 2: SP307–12.
- [2] Yamada S, Yasui-Furukori N, Akamine Y et al.: Effects of the P-glycoprotein inducer carbamazepine on fexofenadine pharmacokinetics. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 764–8.
- [3] Swiader M, Chwalczuk K, Wielosz M et al.: Influence of chronic treatment with H1 receptor antagonists on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs. *Pol J Pharmacol* 2001; 53: 93–6.
- [4] Stockley's Drug Interactions. 10th Edn. London: Pharmaceutical Press, 2013.
- [5] Karow T, Lang-Roth R, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2014. 22. Aufl. Eigenverlag Karow, 2013.
- [6] Yokoyama H, Iinuma K, Yanai K et al.: Proconvulsant effect of ketotifen, a histamine H1 antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electroencephalography. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15: 183–8.
- [7] Yasuhara A, Ochi A, Harada Y et al.: Infantile spasms associated with a histamine H1 antagonist. *Neuropediatrics* 1998; 29: 320–1.
- [8] Brown RE, Stevens DR, Haas HL: The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 637–72.
- [9] Yokoyama H, Onodera K, Iinuma K et al.: Proconvulsive effects of histamine H1-antagonists on electrically-induced seizure in developing mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 112: 199–203.
- [10] Swiader M, Wielosz M, Czuczwar SJ: Influence of antazoline and ketotifen on the anticonvulsant activity of conventional antiepileptics against maximal electroshock in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 307–18.
- [11] Kukko-Lukjanov TK, Lintunen M, Jalava N et al.: Involvement of histamine 1 receptor in seizure susceptibility and neuroprotection in immature mice. *Epilepsy Res* 2010; 90: 8–15.
- [12] Swiader M, Wielosz M, Czuczwar SJ: Interaction of astemizole, an H1 receptor antagonist, with conventional antiepileptic drugs in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 76: 169–78.

Tückische Luftnot bei einem Patienten mit liegendem Trachealtubus

Matthias Viemann, Kai Fiedler, Jürgen Seidenberg; Klinikum Oldenburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Elisabeth-Kinderkrankenhaus), Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Neonatologie und Intensivmedizin

Florian Hoppe, Klinikum Oldenburg, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten und Plastische Operationen

Ein 14-jähriger Patient klagte seit einigen Wochen über Belastungsdyspnoe bei liegender Trachealkanüle. Die Anlage des Tracheostomas war im Säuglingsalter bei einem unklaren Retardierungssyndrom mit Mikrozephalie und Retrogenie mit oberer Atemwegsenge notwendig geworden. Über Jahre hinweg traten keine Besonderheiten auf, nur zuletzt war das Einsetzen der Trachealkanüle immer schwieriger geworden. Im Rahmen einer ambulanten Vorstellung konnte eine kleinere Trachealkanüle vermeintlich ohne Schwierigkeiten vorgeschoben werden und der Patient konnte ohne größere Beschwerden atmen. Sicherheitshalber wurde ein weiterer Termin zur elektiven Tracheo-Bronchoskopie vereinbart.

Bei der Vorbereitung für diesen Eingriff war der Patient frei von Luftnot oder Stridor, die Kanülenlage war rein äußerlich nicht zu beanstanden. Bei der Narkoseeinleitung für die Bronchoskopie mit Beutelbeatmung über die Trachealkanüle fiel auf, dass der Patient nicht zu ventilieren war und frustrane Atemexkursionen zeigte. Bei genauer Inspektion der Stomaöffnung (Abb. 1) kam der dringende Verdacht auf, dass hier eine via falsa vorlag: die Öffnung war deutlich nach kranial verlagert und für ein regulär ange-

legtes Tracheostoma zu klein. Bei der anschließend durchgeführten Endoskopie im Rahmen einer Maskenbeatmung über Nase und Mund zeigte sich, dass die ehemalige Tracheostomaöffnung vollständig verschlossen war (Abb. 2).

Während der Untersuchung ohne Kanüle in Sedierung trat bei Inspiration ein deutlicher Stridor auf, der durch eine Tracheomalazie mit partiellem Kollaps in Höhe des ehemaligen Stomas zu erklären war (Abb. 3). Begünstigt wurde dies durch einen gleichzeitigen Tonusverlust mit Kollaps im Hypopharynx. In Spontanatmung beim wachen Patienten war der Stridor nur leicht ausgeprägt.

Wir entschlossen uns deshalb zunächst zur Neuanlage des Tracheostomas, die ohne Komplikationen erfolgte. Ein die Trachea stabilisierender Eingriff gegebenenfalls mit Knorpelimplantation ist geplant.

Zusammenfassend lag bei dem Patienten über mehrere Wochen ein falsches

Abb. 3:
Gleiche Position wie in Abb. 2, jetzt bei Spontanatmung beim sedierten Patienten, mit Einengung des Tracheallumens auf ca. 20 Prozent bedingt durch eine lokalisierte Tracheomalazie und Vorfall der Pars membranacea in das Tracheallumen während eines gleichzeitigen Hypopharynxkollaps.

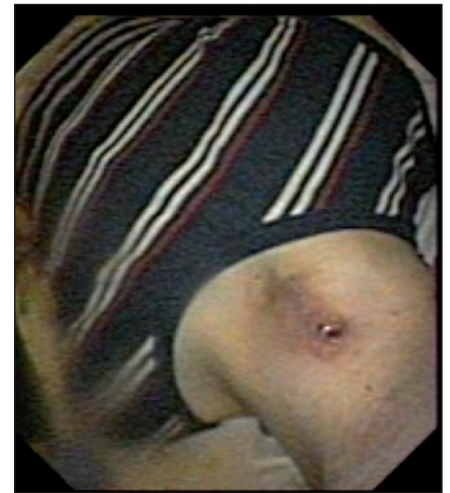
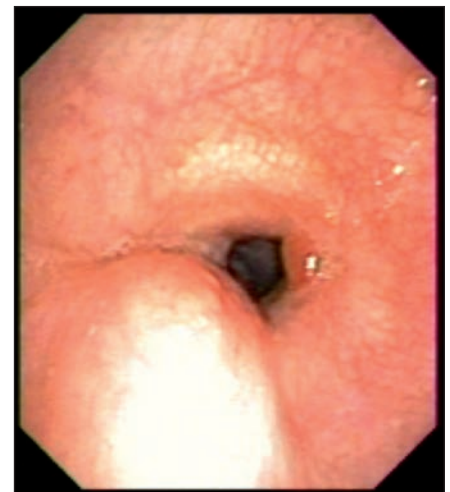


Abb. 1: Blick auf das Tracheostoma während der Bronchoskopie bei gezogener Trachealkanüle.



Abb. 2: Trachea während Expiration mit Blick auf die ehemalige Tracheostomaöffnung bei 2 Uhr.



liegender Trachealtubus in einer via falsa vor mit vermutlich konsekutivem spontanen internen Tracheostomaverschluss. Dies war von der Mutter und von ärztlichen Kollegen bei oberflächlicher Inspektion nicht bemerkt worden. Hieraus ist zu folgern, dass bei jedem Kanülenwechsel genau geprüft werden muss,

ob die Kanüle sicher intratracheal liegt. Ein suffizienter Luftstrom ist zu verifizieren, im Zweifel kann nichtinvasiv mittels etCO₂-Messung oder mittels Einführen einer Absaugsonde tief über den Trachealtubus hinaus der Beweis erfolgen.

*Korrespondenzadresse:
Dr. med. Matthias Viemann
Klinikum Oldenburg gGmbH
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
(Elisabeth-Kinderkrankenhaus)
Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg
E-Mail: viemann.matthias@klinikum-oldenburg.de*

Neue Immundefekte (9)

HOIL-1- und LUBAC-Defekt

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Sektion Infektionsimmunologie

In den vergangenen Beiträgen dieser Serie wurde versucht, verschiedene Immundefekte gemeinsam zu besprechen, falls ein gemeinsamer Nenner hinsichtlich der klinischen Konsequenzen gefunden werden konnte. Das ist nicht immer möglich, daher werden in den folgenden Ausgaben der „Pädiatrischen Allergologie“ Defekte besprochen, die besondere Alleinstellungsmerkmale haben.

Dieser Bericht basiert auf der Publikation von Boisson et al. (2012) [1]. Die Autoren beschrieben drei Kinder, die sehr früh rezidivierende Fieberepisoden mit starker Akute-Phase-Reaktion, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie entwickelten. Serositis oder entzündliche Dermatosen, wie sie sonst bei autoinflammatorischen Erkrankungen zu finden sind, fehlten dagegen. Alle Kinder waren abnorm anfällig gegenüber bakteriellen Infektionen, zwei von drei auch gegenüber Virusinfektionen. Die Polysaccharidantwort gegenüber Pneumovax® war gestört. Das Gesamtkrankheitsbild war somit geprägt von Immundefizienz und Autoinflammation. Hinzu kam, dass alle

drei Kinder Amylopectin-ähnliche intrazelluläre Ablagerungen in Herz-, glatter und Skelettmuskulatur hatten, was in der Kombination ein neues Krankheitsbild definierte. Eines der drei Kinder wurde stammzelltransplantiert mit einem gewissen Einfluss auf das Immunsystem, das Kind verstarb aber an seiner myokardialen Amylopectinose. Die beiden anderen Kinder verstarben vor der Stammzell-Tx.

Als genetische Ursache wurde bei den zwei Geschwistern eine Compound-Heterozygotie, bei dem dritten, nicht verwandten Kind eine Homozygotie bei HOIL-1 (Gen: RBCK1) gefunden. HOIL-1 ist Bestandteil von LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex). Der LUBAC-Komplex wiederum ist nötig für die lineare Anlagerung von Ubiquitin-Molekülen an intrazelluläre Proteine wie etwa NEMO. Die Ubiquitinierung wiederum ist Voraussetzung z. B. für den proteasomalen Abbau oder Translokationen von Proteinen, aber auch für Protein-Protein-Interaktionen.

Wie kann man nun die klinische Problematik (Immundefizienz und Autoinflam-

mation) auf Basis der Pathogenese verstehen? Welche Rolle spielt HOIL-1? Die beiden Abbildungen auf der folgenden Seite versuchen das zu verdeutlichen.

Fazit: Mit dem HOIL-1 Defekt wurde eine weitere Erkrankung beschrieben mit der Kombination aus Immundefizienz und Autoinflammation.

Literatur

[1] Boisson B, Laplantine E, Prando C, Giliani S, Israelsson E, Xu Z, Abhyankar A, Israël L, Trevejo-Nunez G, Bogunovic D, Cepika AM, MacDuff D, Chrabieh M, Hubeau M, Bajolle F, Debré M, Mazzolari E, Vairo D, Agou F, Virgin HW, Bossuyt X, Rambaud C, Facchetti F, Bonnet D, Quartier P, Fournet JC, Pascual V, Chaussabel D, Notarangelo LD, Puel A, Israël A, Casanova JL, Picard C. Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat Immunol.* 2012 Dec;13(12):1178-86

[2] Ombrello MJ, Kastner DL, Milner JD. HOIL and water: the two faces of HOIL-1 deficiency. *Nat Immunol.* 2012 Dec;13(12):1133-5

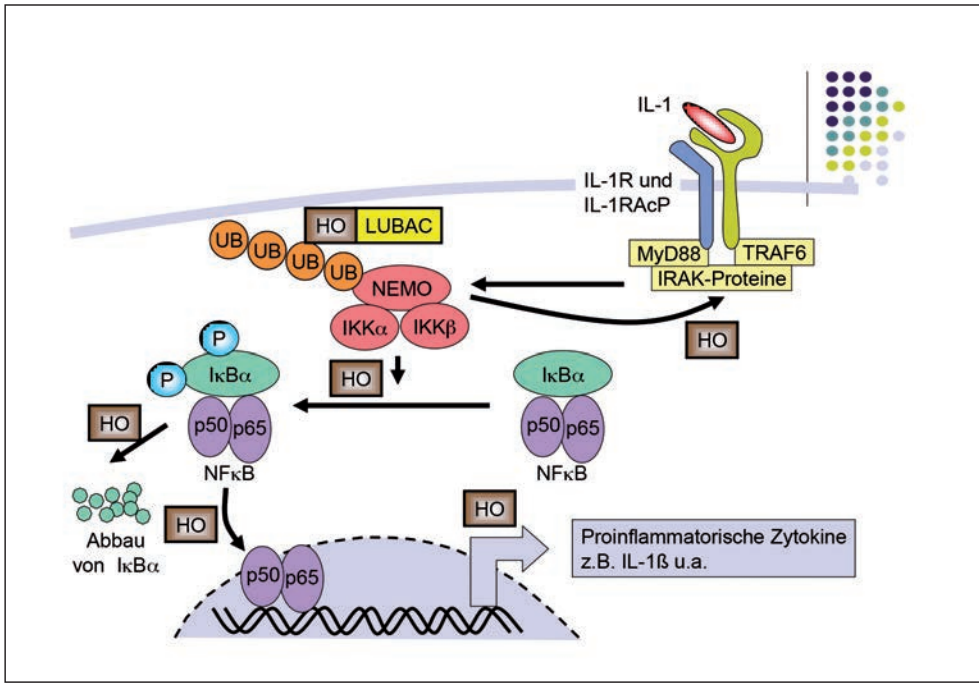
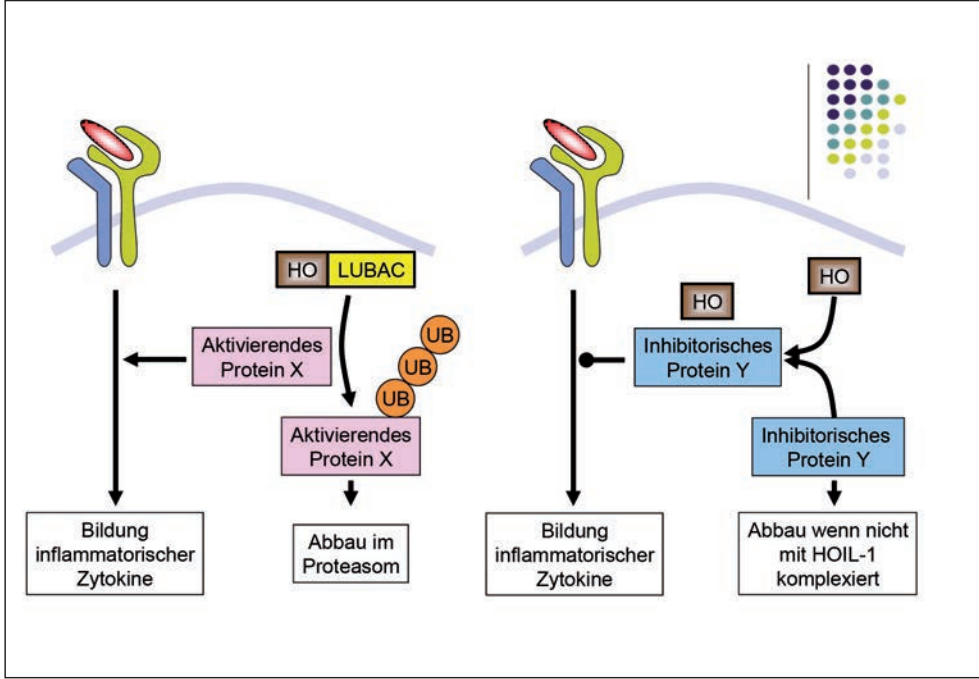


Abb. 1:
 Effekte von HOIL-1 in Lymphozyten: Nach Reaktion von IL-1 mit seinem Rezeptor kommt es über die Adaptermoleküle MyD88, TRAF6 und die IRAK-Proteine 1 und 4 zur Aktivierung von NEMO/IKK. NEMO wird zur Stabilisation seiner Proteinstruktur über LUBAC mehrfach ubiquitiniert. Der NEMO/IKK-Komplex aktiviert und phosphoryliert IκBα, das dadurch instabil wird und zerfällt. Die Blockade von NFκB wird aufgehoben und NFκB kann in den Zellkern transloziert werden, wo es die Transkription proinflammatorischer Zytokine bewirkt. Alle Schritte, die bei der regulären Aktivierung der Lymphozyten durch HOIL-1 unterstützt werden, sind mit HO gekennzeichnet. HOIL-1-defiziente Lymphozyten haben logischerweise eine geringere Aktivierung von NF-κB nach Stimulation der Zelle mit IL-1β, was sich dann zeigt in Form einer geringeren linearen Ubiquitinierung von NEMO, geringerer Rekrutierung von NEMO in den IL-1R-Signalkomplex, geringerer Phosphorylierung von IKKα, verringertem Abbau von IκBα und verringerter Expression proinflammatorischer Genprodukte. Die Situation in Lymphozyten erklärt somit die Immundefizienz ähnlich wie beim NEMO-Defekt, nicht aber die Autoinflammation.

IL-1RAcP = IL-1 receptor accessory protein; TRAF6 = Ubiquitin Ligase; p65 und p50 = NF-κB-Untereinheiten; MIP-1α = Chemokine CCL3. HO = HOIL-1.



Prof. Dr. med. Volker Wahn
 Charité Universitätsmedizin Berlin,
 Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Sektion Infektionsimmunologie
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin
 E-Mail: Volker.Wahn@charite.de

Abb. 2: Effekte von HOIL-1 in Monozyten: Zwei Beispiele zur Illustration möglicher Mechanismen der exzessiv gesteigerten IL-1-Produktion bei HOIL-1-Defizienz. Auf der linken Seite sieht man, dass LUBAC/HOIL-1 ein noch hypothetisches aktivierendes Protein ubiquitiniert und so dessen Abbau im Proteasom fördert. Defizienz von HOIL-1 erlaubt es diesem Protein, die IL-1-induzierte Inflammation zu amplifizieren. Auf der rechten Seite ist dargestellt, dass HOIL-1 mit einem inhibitorischen Protein (ebenfalls noch hypothetisch) komplexiert wird und dann einen inhibitorischen Effekt auf die IL-1-induzierte Inflammation ausübt. Fehlt HOIL-1, findet diese Hemmung nicht statt. Weitere Erklärungen sind denkbar, molekulare Details wird die Zukunft bringen.

Hyper-IgE-Syndrom (HIES)

Katharina Schütz, Ulrich Baumann, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

Definition

Primärer Immundefekt, charakterisiert durch folgende Hauptsymptome:

- Serum-IgE-Werte > 2.000 kU/l
- rezidivierende Staphylokokkenabszesse
- Ekzeme
- rezidivierende pulmonale Infektionen.

Ursprünglich wegen der Schwären „Hiob-Syndrom“ (Job's Syndrome) genannt: „Da fuhr der Satan aus vom Angesicht des Herrn und schlug Hiob mit bösen Schwären von der Fußsohle an bis auf seinen Scheitel.“ (Hiob 2, 7)

Epidemiologie

Selten. Im Europäischen Register für Primäre Immundefekte waren 2011 insgesamt 234 Patienten mit HIES dokumentiert.

Ätiologie und Pathogenese

Inflammatorische Multisystemerkrankung mit unterschiedlichen Erbgängen. In den vergangenen Jahren konnten zwei Gendefekte identifiziert werden. Das namensgebende, massiv erhöhte Serum-Gesamt-IgE ist dabei wahrscheinlich nur ein Epiphänomen und nicht wesentlich an der Pathophysiologie beteiligt.

1. Autosomal-dominante Form (AD-HIES): liegt bei 60–70 Prozent der Patienten mit HIES vor. Ursächlich ist eine Mutation im signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3)-Gen, das eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktion zahlreicher Zytokine spielt. Dies führt u. a. zu einer erniedrigten Anzahl an IL-17 und IL-22 sezernierenden CD4⁺-T-Zellen („Th-17-Zel-

len“). Diese sind u. a. notwendig für eine effektive Abwehr von Staphylokokken und Candida. Skelett-, Gefäß-, Bindegewebs- und Zahnfehlbildungen treten als Folge anderer Zytokindefizienzen auf, u. a. als Folge einer erhöhten Osteoklastenaktivität.

2. Autosomal-rezessive (AR-HIES) Form: bei der Mehrzahl dieser Patienten liegt eine Mutation im dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8)-Gen vor, das ein Protein kodiert, welches entscheidend in der Regulation von Aktin im Zytoskelett ist. Es wird angenommen, dass dadurch die immunologische Synapse verformt und in ihrer Funktion gestört ist. Patienten mit AR-HIES zeigen u. a. eine verminderte Proliferation ihrer CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen und wiederum eine verminderte Anzahl von Th-17-Zellen. Dies passt zum Bild des zellulären Immundefektes mit erhöhter Anfälligkeit gegenüber viralen Infektionen und erhöhtem Risiko maligner Erkrankungen.

Klinik

Hauptsymptome aller Genotypen sind ein erhöhter IgE-Spiegel (> 2.000 kU/l) im Serum, Eosinophilie sowie ekzematöse Effloreszenzen und rezidivierende pulmonale Infektionen (mehr als 50 Prozent der Patienten haben mehr als drei Episoden, hauptsächlich durch *S. aureus*, *S. pneumoniae* oder *H. influenzae*). Die Mehrzahl der Patienten erleidet dabei residuelle parenchymatöse Schäden, charakteristisch sind die Pneumatozelen als Folge von Pneumonien durch *S. aureus*. Zusätzlich zeigen sich je nach genetischer Form unterschiedliche weitere Symptome.

1. AD-HIES:

- Staphylokokken-Abszesse der Haut,
- Mukokutane Candidiasis,
- Pustulöse und/oder ekzematöide Effloreszenzen an Gesicht und Capillitium bereits bei Geburt oder in den ersten Lebenstagen möglich.
- Charakteristisch für AD-HIES sind nicht-immunologische Erscheinungen wie muskuloskeletale, dentale, kraniofaziale und vaskuläre Abnormalitäten.

2. AR-HIES:

- Im Vergleich zu AD-HIES keine Pneumatozelen, keine dentalen oder skelettalen Abnormalitäten,
- Jedoch hohe Anfälligkeit für virale Infektionen der Haut (Molluscum contagiosum, Herpes zoster, Herpes simplex, Warzen),
- Nahrungsmittelallergien,
- Malignität (vor allem Non-Hodgkin-Lymphome).

Diagnostik

Für das AD-HIES wurde ein Score ermittelt, der hilft, den Verdacht auf ein HIES zu stellen – oder ihn unwahrscheinlich zu machen. Ein AD-HIES mit STAT3-Mutation ist möglich, wenn neben einem IgE > 1.000 kU/l auch folgende Hinweise vorliegen: bakterielle Hautinfektionen, Pneumatozelen, Ekzeme, pathologische Frakturen, eine charakteristische Fazies mit kantigen Konturen und ein spitzer Gaumen. Wenn dann Th17-Zellen vermindert sind oder fehlen, ist ein HIES wahrscheinlich, ebenso, wenn eine positive Familienanamnese mit autosomal dominantem Erbgang vorliegt. Die Mutation im STAT3-Gen beweist dann die Erkrankung [2]. Der ältere NIH-Score (s. hilfreiche Links) be-



Kutane Staphylokokken-Infektion bei einem Kleinkind mit Hyper-IgE-Syndrom. △ ▷



rücksichtigt neben einer größeren Anzahl klinischer Merkmale auch das Alter der Patienten, da viele Merkmale sich erst im Laufe des Schulkindalters ausprägen.

Das AR-HIES ist klinisch weniger einheitlich. Bei schweren und chronischen viralen Infektionen, nachweisbarem zellulären Immundefekt und hohem IgE sollte eine DOCK8-Mutation in Betracht gezogen und analysiert werden. Mit dem Bild eines HIES wurde auch eine Tyk2-Mutation beschrieben.

Differenzialdiagnosen

Weitere primäre Immundefekte, die mit kutanen Symptomen, erhöhtem IgE und rezidivierenden Infekten einhergehen: Omenn-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Netherton-Syndrom, Immundysregulations-Polyendokrinopathie-X-gebundenes (IPEX-) Syndrom.

Therapie

Symptomatisch. Dauerprophylaxe mit Cotrimoxazol und Fluconazol. Bei pulmonalen Infektionen rasche Eskalation einer Staphylokokken-wirksamen Antibiotikatherapie. Hautpflege mit antibakteriellen Substanzen (Fusidinsäure, Chlorhexidin u. a.). Immunglobuline wenig wirksam, gegebenenfalls bei schlechter Impfantwort. Bei AR-HIES Stammzelltransplantation.

Prognose

AR-HIES-Patienten unterliegen aufgrund schwierig zu behandelnder, maligner Erkrankungen einer hohen Mortalität vor dem 20. Lebensjahr. Die Prognose des AD-HIES ist günstiger. Sie wird durch das Beherrschen von Komplikationen invasiver Infektionen (Sekundärinfektionen von Pneumatozelen, systemische Candidainfektionen) bestimmt.

*Katharina Schütz, Prof. Dr. med. Ulrich Baumann
Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
E-Mail: baumann.ulrich@mh-hannover.de*

Literatur

- [1] Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009; Dec; 124 (6): 1289, 302.e4.
- [2] Woellner C, Gertz EM, Schaffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; Feb; 125 (2): 424, 432.e8.

Hilfreiche Links

NIH-Diagnostik-Score für AD-HIES:
<http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/labs/aboutlabs/lcid/stat3base/Documents/scoring-system.pdf>

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API): <http://www.kinderimmunologie.de>

Fünf Minuten für die Kinderreha – Ergebnisse einer Umfrage

Stefan Berghem, Ostseestrand-Klinik „Klaus Störtebeker“, Kölpinsee

Ausgangssituation

Seit 2008 nimmt die Zahl der beantragten Rehabilitationsmaßnahmen für Kinder und Jugendliche beständig ab (Basis: Zahlen der Deutschen Rentenversicherung Bund). Wurden 2007 noch 85.166 Anträge gestellt, waren es 2012 nur noch 76.207 Anträge. In der ersten Jahreshälfte 2013 nahm die Antragszahl gegenüber dem Vorjahr nochmals um weitere 9,8 Prozent ab. Von 2008 bis 2012 reduzierten sich daher bei relativ konstanter Bewilligungsquote die durchgeführten Maßnahmen von 37.568 auf 32.331.

Fragestellung

Die stationäre Rehabilitation chronisch kranker Kinder und Jugendlicher ist ein wesentlicher Beitrag zur gesunden Entwicklung der Bevölkerung. Die Effektivität dieser Behandlungsart wurde vielfach nachgewiesen. Obwohl chronische Krankheiten einen unverändert hohen Stellenwert einnehmen, ist die Zahl der beantragten und durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen trotz gleichbleibender Rehabilitationsbedürftigkeit drastisch rückläufig. Der demographische Wandel ist hierfür keine hinreichende Erklärung. In dieser Untersuchung sollte ermittelt werden, welche Faktoren aus Sicht der Prozessbeteiligten als bedeutend für den Rückgang angesehen werden.

Methodik

Durch Vorgespräche mit niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten, Ärzten

in der stationären Rehabilitation, Patienten und Prozessbeteiligten der Kostenträger wurde ein orientierender Überblick über die aktuelle Situation erzielt. Es wurden zur Hypothesenbildung einzelne in diesen Gesprächen benannte Einflussfaktoren gesammelt. Anschließend wurde mittels einer internetbasierten Befragung auf einer breiten Datenbasis die Sichtweise von niedergelassenen Ärzten, Akut- und Rehaklinikern, Mitarbeitern der Deutschen Rentenversicherung und der gesetzlichen Krankenkassen überwiegend aus den Reha-Servicecentern, aus dem Bereich Universität/Forschung und von Betroffenen in Selbsthilfeorganisationen ermittelt. Der Fragebogen war vollständig anonym, es wurde lediglich nach Beruf und aktuellem Tätigkeitsfeld gefragt.

Stichprobe

Insgesamt 3.671 mögliche Teilnehmer wurden per E-Mail eingeladen, an einer Befragung teilzunehmen. Eine Rücklaufquote von 15 Prozent wurde angestrebt. 338 E-Mails konnten nicht zugestellt werden, so dass insgesamt 3.333 Empfänger angeschrieben wurden. Das Interesse an der Teilnahme war mit 578 Antworten (17,4%) etwas besser als erwartet. Die Ergebnisse wurden nach Fachgruppe/Tätigkeitsbereich der Teilnehmer ausgewertet. Wenn aus einem Bereich weniger als 20 Antworten eingingen, wurde dieser Bereich nicht fachgruppenspezifisch ausgewertet. So wurden ausgewertet:

- alle Antworten (n=578)
- Praxis (n=247, davon 231 Pädiater, Rest Dermatologe, Pulmologe)
- Rehaklinik (n=65, davon 34 Ärzte, 21

Klinikleiter, Rest weitere Therapeuten)

- Akutklinik (n=51)
- Rentenversicherung (n=30, davon 10 Ärzte)
- Krankenversicherung (n=25, davon 1 Arzt)
- Universität/Forschung (n=24, davon 19 Ärzte)

Mit 42,7 Prozent aller Antworten ist der Bereich der niedergelassenen Ärzte überrepräsentiert und beeinflusst damit die Durchschnittswerte deutlich stärker als jede andere Gruppe.

Untersuchungsergebnisse

Erlebtes Ausmaß des Rückgangs der Antragszahlen

44,3 Prozent aller Befragten erlebten keinen Rückgang der Antragszahlen im Verlauf der letzten zwei Jahre, 34,0 Prozent bemerkten keinen Rückgang der durchgeführten Maßnahmen. Durchschnittlich wurde von allen ein Rückgang der Anträge um 8 Prozent bemerkt. Wenn man nur diejenigen auswertet, die einen Rückgang bemerkten, waren es durchschnittlich 14,4 Prozent Antragsrückgang (Rückgang der Maßnahmen 9,8 vs. 14,8%).

Hauptgründe für den Antragsrückgang

Die Teilnehmer beantworteten 16 Fragenkomplexe, die sich überwiegend mit den vermuteten Gründen für den Rückgang der Antragszahlen befassten. Dort wurde eingeschätzt, ob die vorgeschlagene Antwort nicht zutrifft, zutreffend, aber unwesentlich oder wenig bedeutsam ist, ob es ein deutlicher Grund ist

oder als der Hauptgrund eingeschätzt wurde.

In der folgenden Darstellung wurde die Häufigkeit ausgewertet, mit der „deutlicher Grund“ oder „Hauptgrund“ angegeben wurde. Dargestellt werden die Top-10-Antworten (siehe Tab. 1). Je nach Herkunft der Teilnehmer unterschied sich bei der fachgruppenspezifischen Auswertung die Einschätzung teilweise erheblich (siehe Abb. 1), das wird besonders bei der Bewertung der Kostenträger im Vergleich zu den anderen Teilnehmern deutlich. Neben der Tatsache, dass eine Begleitperson für Kinder im Regelfall nur bis zum achten Geburtstag bewilligt wird, sahen die meisten die Hauptursachen im Zusammenhang mit der Bewilligungspraxis.

Vorschläge

Neben der Einschätzung, wie ausgeprägt der Rückgang erlebt wird und wie bedeutsam einzelne Faktoren sind, wurden die Teilnehmer auch um Anregungen gebeten, was für die Verbesserung der Situation getan werden kann. Insgesamt 625 Vorschläge gingen ein, wurden ausgewertet und in 25 Themengebiete eingeordnet.

Die fünf häufigsten benannten Bereiche werden hier betrachtet: Von allen Teilnehmergruppen wurden Öffentlichkeitsarbeit und Verbesserung der Informationen der behandelnden Kassenärzte angeregt. Von allen Befragten außer den Akutklinikern wurde eine Verbesserung der Transparenz der Kostenträ-

gerzuständigkeit empfohlen, von allen außer den Mitarbeitern der Deutschen Rentenversicherung wurde eine Vereinfachung des Antragsverfahrens eingefordert. Dies war zugleich mit 13,1 Prozent aller Nennungen der häufigste Vorschlag. Eine Verbesserung der Kooperation zwischen Niedergelassenen und Rehamedizinern wurde ebenso wie eine Verbesserung der Nachsorgeangebote in jeweils drei Fachgruppen häufig angeregt.

Zusammenfassung

Die rapide sinkende Zahl der durchgeführten stationären Rehabilitationsmaßnahmen für Kinder und Jugendliche mit chronischen Erkrankungen bedroht die

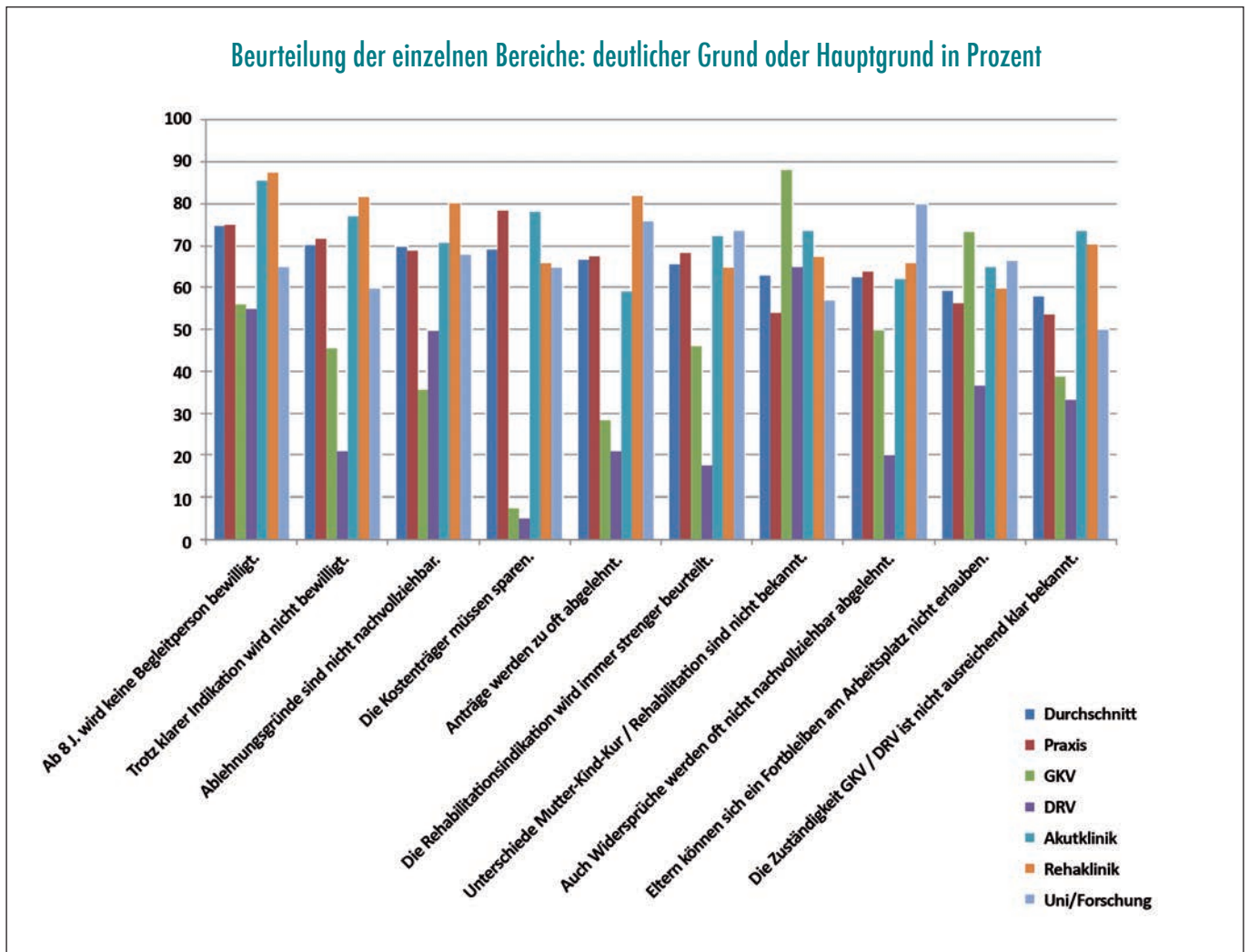


Abb. 1

Top-10-Bewertungen der wesentlichen Gründe für den Antragsrückgang (deutlicher Grund oder Hauptgrund)

| | |
|---|-------|
| Bei Kindern ab 8 Jahren wird keine Begleitperson bewilligt, alleine lassen die Eltern ihr Kind nicht zur Reha | 74,9% |
| Trotz klarer Indikation wird nicht bewilligt | 70,4% |
| Ablehnungsgründe sind nicht nachvollziehbar | 69,9% |
| Die Kostenträger müssen sparen | 69,4% |
| Anträge werden zu oft abgelehnt | 66,6% |
| Die Rehabilitationsindikation wird immer strenger beurteilt, selbst ein unkontrolliertes Asthma oder Teilhabestörungen werden abgelehnt | 65,7% |
| Unterschiede zwischen Mutter-Kind-Kur und Rehabilitation sind nicht bekannt | 62,9% |
| Auch Widersprüche werden oft nicht nachvollziehbar abgelehnt | 62,6% |
| Eltern können sich ein Fortbleiben am Arbeitsplatz nicht vorstellen/erlauben | 59,4% |
| Die Zuständigkeit Krankenkasse/Rentenversicherung ist nicht ausreichend klar bekannt | 58,0% |

Tab. 1

Gesundheit der Betroffenen, wenn sie dazu führt, dass eine erforderliche Rehabilitation nicht beantragt, bewilligt, angetreten und durchgeführt wird. Trotz annähernd 20 Prozent Rückgang der Rehabilitationsanträge in den vergangenen zwei Jahren wird dies von fast der Hälfte der Befragten nicht wahrgenommen. Für den Rückgang werden in erster Linie Gründe im Zusammenhang mit der Bewilligungspraxis benannt, das Antragsverfahren sei intransparent, Rehabilitation an sich und die Unterschiede zu Eltern-Kind-Maßnahmen seien nicht ausreichend bekannt. Als wesentliches Problem wird die fehlende Bewilligung von Begleitpersonen ab acht Jahren benannt. Eine Verbesserung der Situation könnte durch Öffentlichkeitsarbeit, Information der Niedergelassenen und Vereinfachung des Antragsverfahrens erreicht werden.

Lösungsansätze

Vor dem Hintergrund der rückläufigen Antrags- und Maßnahmenzahlen hat sich Ende 2013 das Bündnis für Kinder- und Jugendreha gebildet, ein Zusammen-

schluss von sieben Verbänden. Ziele sind in erster Linie die Aufklärung der Öffentlichkeit und der Ärzte sowie der Dialog mit der Politik.

Bereits jetzt gibt es Möglichkeiten für den niedergelassenen Arzt: Wenn für den Rehaantrag das Formular „Ärztlicher Befundbericht“ der Deutschen Rentenversicherung genutzt wird, darf jeder Arzt die Rehabilitation „beantragen“. Falls die Deutsche Rentenversicherung nicht zuständig ist, wird der Antrag an die Krankenkasse des Versicherten weitergeleitet. Wichtig ist, dass im ärztlichen Befundbericht die Auswirkung der Erkrankung auf die Teilhabe dargestellt wird (Schlaf, Konzentration, regelmäßiger Schulbesuch, etc.). Am Ende des Formulars kann auch um den Rückruf des Sozialmedizinischen Dienstes gebeten werden, das ist besonders sinnvoll, wenn man die Begleitung durch ein Elternteil bei einem über 8-jährigen Kind oder die Durchführung in einer besonderen Klimazone oder Klinik für medizinisch sinnvoll hält.

Dr. med. Stefan Berghem
Ostseestrand-Klinik „Klaus Störtebeker“
Strandstr. 13, 17459 Kölpinsee
E-Mail: stefan.berghem@ostseestrandklinik.de

Weiterführende Informationen

Allgemeine Übersicht:
<http://bit.ly/Antragsverfahren> (pdf)

Kinderheilbehandlungsrichtlinie:
<http://bit.ly/RichtlinieKinder>

Information für die Eltern:
<http://bit.ly/Elterninfo>

Ärztinformationen der DRV:
<http://bit.ly/Ärztinformation> (pdf)

DRV-Formulare

Formulare Befundbericht:
<http://bit.ly/Arztformular> (pdf)

Honorarabrechnung:
<http://bit.ly/Abrechnung> (pdf)

Antragsformular für die Eltern:
<http://bit.ly/Elternformular> (pdf)

Mitafnahme Begleitkind:
<http://bit.ly/Mitafnahme> (pdf)

Die PDF-Formulare sind am PC ausfüllbar und speicherbar. Die Links sind abgekürzt, damit sie leichter eingegeben werden können. Diese „Abkürzungen“ verweisen auf die Ursprungsseiten, beispielsweise bei der Deutschen Rentenversicherung. Die Dokumente sind virenfrei.

Wenn seitens der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) Richtlinien überarbeitet werden, gilt Alarmstufe Rot! In der Regel werden die betroffenen Fachgesellschaften zwar hierzu im Voraus befragt und um Stellungnahme gebeten. Eine Rückmeldung über die gefällten Beschlüsse erhält man aber erst aus den offiziellen KBV-Veröffentlichungen im Deutschen Ärzteblatt. Also dann, wenn das Kind bereits in den Brunnen gefallen ist.

Das Kompetenzzentrum Labor der KBV hat im vergangenen Jahr ein Laborkompendium für Vertragsärzte erarbeitet. Es richtet sich in erster Linie an Vertragsärzte, die Laborleistungen veranlassen oder selbst durchführen und abrechnen. Es ist vorgesehen, das Laborkompendium als Richtlinie der KBV zu beschließen. Durch die im Bereich der serologischen allergolo-

gischen Diagnostik (GOP 32426 und 32427) vorgeschlagenen Regelungen muss eine erhebliche Beeinträchtigung der Diagnostik von allergisch kranken Kinder und Jugendlichen, aber auch Erwachsenen, befürchtet werden. Hier wird eine alte Formulierung aus der Präambel der entsprechenden EBM-Ziffern wieder aus der Versenkung geholt, die ein vernünftiger oder vielleicht nur vergesslicher KBV-Mitarbeiter bei der Überarbeitung des allergologischen Laborkapitels anlässlich der Novellierung des EBM 2009 unter den Tisch fallen ließ.

Wir drucken die Stellungnahme der GPA, erarbeitet mit wissenschaftlicher Unterstützung durch Prof. Dr. Bodo Niggemann, Charité Berlin, ab.

Dr. med. Frank Friedrichs, Aachen

Stellungnahme der GPA zum Laborkompendium

Hiermit nimmt die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) zum geplanten „Laborkompendium“ Stellung. Durch die im Bereich der allergologischen Diagnostik (GOP 32426 und 32427) vorgeschlagenen Regelung muss eine erhebliche Beeinträchtigung der Diagnostik von allergisch kranken Kinder und Jugendlichen, aber auch Erwachsenen, befürchtet werden.

Ziffer 32426 Quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE

Kritisierte Passage:

„Nach dem Beschluss Nr. 823 der Arbeitsgemeinschaft Ärzte/Ersatzkassen vom 10.09.2007 setzt die Erbringung und/oder Auftragserteilung zur Durchführung von Laborleistungen nach den Gebührenordnungspositionen 32426 und 32427 grundsätzlich das Vorliegen der Ergebnisse vorangegangener Haut- und/oder Provokationstests voraus, ausgenommen bei Kindern bis zum vollendeten 6. Lebensjahr.“

Das Laborkompendium der KBV bringt neue Regelungen im Bereich der serologischen allergologischen Diagnostik mit sich. Die GPA befürchtet, dass es dadurch zu Beeinträchtigungen in der Diagnostik von Kindern und Jugendlichen mit Allergien kommt.



Kritikpunkte:

- Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist durch keine andere Methode ersetzbar – schon gar nicht durch einen Haut-Prick-Test.

- Ein deutlich erhöhtes Gesamt-IgE kann eine Atopiebereitschaft nachweisen und ein komplett normales Gesamt-IgE eine Atopiedisposition unwahrscheinlich machen.

- Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist zur Indikationstellung einer Therapie mit Anti-IgE sowie für die Diagnostik nicht primär allergischer Erkrankungen notwendig, wie z. B. der allergischen Aspergillose [2].
- Erst das Verhältnis (Ratio) von spezifischem IgE zu Gesamt-IgE kann – z. B. bei extrem hohen Gesamt-IgE – die klinische Relevanz der Höhe der spezifischen Sensibilisierungen einschätzen lassen.

Forderung:

Die Bestimmung des Gesamt-IgE muss auch jenseits des 6. Lebensjahres möglich sein, ohne dass zuvor Haut- und/oder Provokationstests durchgeführt wurden, die ohnehin nicht zur Ermittlung dieses Atopie- und Krankheitsmarkers geeignet sind.

Ziffer 32427

Untersuchung auf allergenspezifische Immunglobuline in Einzelansätzen (Allergene oder Allergengemische), je Ansatz

Kritisierte Passage:

„Nach dem Beschluss Nr. 823 der Arbeitsgemeinschaft Ärzte/Ersatzkassen vom 10.09.2007 setzt die Erbringung und/oder Auftragserteilung zur Durchführung von Laborleistungen nach den Gebührenordnungspositionen 32426 und 32427 grundsätzlich das Vorliegen der Ergebnisse vorangegangener Haut- und/oder Provokationstests voraus, ausgenommen bei Kindern bis zum vollendeten 6. Lebensjahr.“

Kritikpunkte:

- Die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum und der Haut-Prick-Test weisen leider auf das Individuum bezogen eine schlechte Übereinstimmung auf – bis hin zu komplett falsch negativen oder falsch positiven Befunden des jeweiligen einzelnen Verfahrens [4].
- Für den Haut-Prick-Test stehen für die Testung mit Nahrungsmitteln keine standardisierten und validierten Aller-

genextrakte zur Verfügung [3]. Die Testung mit nativen Nahrungsmitteln ist als Screening-Methode aufgrund des extrem hohen Aufwandes der ständigen Bereithaltung von verschiedenen frischen Nahrungsmitteln völlig unangemessen.

- Einige Haut-Prick-Test-Extrakte und bestimmte frische Nahrungsmittel (z. B. Tomate) können irritative Reaktionen hervorrufen und damit falsch positive Ergebnisse ergeben.
- Haut-Prick-Testungen sind bei Kindern und Jugendlichen (sowie Erwachsenen) mit Atopischem Ekzem oft nicht möglich (entzündlich veränderte Haut, Einbringen von Staphylokokken in die Haut, falsch negative Ergebnisse bei mit Steroiden vorbehandelter Haut) [2].
- Eine antiallergische Medikation mit Antihistaminika, die oft längerfristig notwendig ist, verbietet die Durchführung eines Haut-Prick-Testes.
- Bei vorausgegangener systemischer allergischer Reaktion (z. B. Anaphylaxie) ist die Durchführung eines Haut-Prick-Testes aufgrund einer möglichen systemischen Reaktion auf den Allergenextrakt kontraindiziert [1, 3, 5]. Dies gilt sowohl für Inhalations- als auch Nahrungsmittelallergene. In diesen nicht seltenen Situationen kommt ausschließlich eine serologische IgE-Diagnostik in Frage.
- Die indirekten Kosten für einen Haut-Prick-Test sind – v. a. durch Personalkosten – hoch, die oft beim Vergleich der beiden Verfahren nicht mit berücksichtigt werden.
- Der Haut-Prick-Test wird auch von Kindern > 6 Jahre viel schlechter akzeptiert als eine einmalige Blutentnahme für die serologische Diagnostik.
- Die immer wichtiger werdende Komponenten-basierte Allergiediagnostik im Bereich der Nahrungsmittel- und Inhalationsallergien ist ausschließlich serologisch möglich.
- Es ist (nicht nur) im Kindes- und Jugendalter unethisch, erst eine Organprovokation durchzuführen, bevor serologisch eine Sensibilisierung überprüft wird.

Forderung:

Die serologische Bestimmung des spezifischen IgE muss auch ohne einen vorherigen Haut-Prick-Test oder Provokation jenseits des 6. Lebensjahres möglich sein.

*Prof. Dr. med. Bodo Niggemann
Charité, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: bodo.niggemann@charite.de*

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

Literatur

- [1] Bagg A, Chacko T, Lockes R. Reactions to prick and intradermal skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 400–402.
- [2] Eigenmann PA, Atanasakovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, Muraro A, Namazova Baranova L, Nieto A, Papadopoulos NG, Rethy LA, Roberts G, Rudzeviciene O, Wahn U, Wickman M, Høst A. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 195–209.
- [3] Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haachtela T, Born AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3
- [4] Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1266–1272.
- [5] Norman G, Fälth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children – Prevalence and possible risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 273–278.

23.–25. Mai 2014 in Leipzig

24. Jahrestagung der APPA

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

zum ersten Mal seit ihrer Gründung tagt die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (APPA) in Leipzig. Unter dem Titel „APPA – Praxis!“ präsentiert die Jahrestagung eine Vielfalt von Themen aus Wissenschaft und Evidenz basierter Medizin mit direktem Praxisbezug.

So beleuchten die Übersichten der ersten Sitzung zu chronischem Husten, Medikamentenallergie, Urtikaria und bronchopulmonaler Dysplasie die Konsequenzen für die tägliche Arbeit. Weitere Schwerpunkte sind Vorträge rund um die Inhalation, zum Asthma bronchiale sowie über spezifische Immuntherapie und allergische Rhinitis.

Ferner werden neue Erkenntnisse zu häufigen atopischen Erkrankungen zusammengefasst und Fragen zur Feinstaubproblematik diskutiert.

Die Up-to-date-Sitzung widmet sich auch in diesem Jahr wieder den neusten Daten zu relevanten Krankheitsbildern unseres Arbeitsbereiches – immer im Hinblick auf die Anwendung in der klinischen Praxis. Eingeleitet wird die Tagung mit Kursen zur Lungenfunktion, Allergietestung und zum Inhalationstraining, natürlich mit praktischen Übungen.

Wir heißen Sie willkommen in Leipzig, der Stadt der friedlichen Revolution und der Freiheit! Willkommen in der Musikstadt Leipzig mit ihrem berühmten Thomanerchor und dem Gewandhaus, geprägt von Bach, Mendelssohn Bartholdy, Wagner und vielen mehr.

Leipzig mit seiner fast tausendjährigen Geschichte ist aber vor allem auch die Stadt der kreativen Kulturszene mit Platz für Ideen und Projekte.

Die Tagung findet im Bayerischen Bahnhof statt, dem ältesten erhaltenen Kopfbahnhof der Welt, heute Restaurant



und Veranstaltungsort mit großartigem Flair, zentral gelegen mit Anbindung an City-Tunnel und S-Bahn.

Wir freuen uns auf Sie und eine gemeinsame Tagung!

PD Dr. med. Christian Vogelberg
Vorsitzender der APPA

Dr. med. Freerk Prenzel
Tagungspräsident

Programm

Vorprogramm

Qualitätszirkel – Kurs Lungenfunktion für MFAs und Ärzte – Kurs allergologische und pneumologische Diagnostik für MFAs

Festvortrag

Schwedens Gloria auf Kosten von Sachsens Glanz – Leipzig als Zentrum der schwedischen Großmacht

Session 1: APPA – Praxis!

Urtikaria – Bronchopulmonale Dysplasie – Medikamentenallergie – Chronischer Husten

Session 2: Rund um die Inhalation

Kochsalzinhalation – Steroide bei obstruktiver Bronchitis – Salbutamol und Ipratropium im

frühen Kindesalter – Ist Therapietreue ein Luftschloss?

Session 3: Umweltmedizin und Allergologie

Die Leipziger Allergierisiko-Studien – Bauernhof und Atopie – Feinstaub und die Folgen

Freie Vorträge

Session 4: Asthma und Allergologie

Therapieschwieriges Asthma – Spezifische Immuntherapie – Lokale allergische Rhinitis

Session 5: Up to date

Thorax-MRT – Primäre ziliäre Dyskinesie – Anaphylaxietherapie in der Praxis – Mukoviszidose – Infektiologie – Pruritus

Verleihung des Hans-Joachim-Dietzsch-Preises der APPA

Organisation

Tagungsort

Bayerischer Bahnhof
Bayrischer Platz 1, 04103 Leipzig
www.bayerischer-bahnhof.de

Tagungsleitung

Dr. med. Freerk Prenzel
Universitätsklinikum Leipzig, Zentrum für Frauen- und Kindermedizin
Liebigstr. 20 a, 04103 Leipzig
E-Mail: freerk.prenzel@uniklinik-leipzig.de

Information

Intercom Dresden GmbH
Anja Binning / Andrea Witschel
Zellescher Weg 3, 01069 Dresden
E-Mail abinning@intercom.de, awitschel@intercom.de



2.–4. Oktober 2014 in Wiesbaden

9. Deutscher Allergiekongress

Herzlich willkommen!

Wir laden Sie herzlich zum 9. Deutschen Allergiekongress (DAK) vom 2. bis 4. Oktober 2014 in das wunderschöne Ambiente der historischen Ballräume des Wiesbadener Kurhauses ein.

Die drei großen allergologischen Fachgesellschaften Ärztenverband Deutscher Allergologen (AeDA), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) bieten mit dieser Tagung ein interdisziplinäres Forum für die faszinierenden Fortschritte der klinischen Allergologie.

Besonderes Augenmerk wird auf die praktische Fortbildung gelegt. So wird

der Allergiekongress u. a. zahlreiche interaktive Seminare, Pro- & Contra-Debatten (AllergoArena), „hands on“-Kurse (AllergoActiv), praxisnahe Fortbildungssymposien (AllergoCompact) und Plenarvorträge im gesamten Spektrum der Allergologie bieten.

Im Jahr 2014 ist der 9. Deutsche Allergiekongress somit für viele niedergelassene Ärzte, Kliniker und Forscher der Höhepunkt der Fortbildungsveranstaltungen im Bereich der Allergologie: Warum also nicht auch für Sie?

Sie erhalten die in Deutschland einmalige Möglichkeit, sich in kurzer Zeit über wichtige und aktuelle Neuerungen für den praktischen Alltag zu informieren, mit Experten und Kollegen auszutauschen und letztlich auch alte Freund-

schaften zu pflegen und neue zu schließen. Die AllergoParty und der Gesellschaftsabend werden den passenden Rahmen für den kollegialen Austausch auch jenseits fachlicher Themen bieten.

Freuen Sie sich schon heute auf ein wissenschaftlich hochkarätiges Programm, kompakte Weiterbildung und ein Wiedersehen mit Freunden und Kollegen – beim 9. Deutschen Allergiekongress in Wiesbaden!

Wir wiederum freuen uns auf eine intensive Fortbildung und auf ein Wiedersehen mit Ihnen!

Mit besten Grüßen,

Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Prof. Dr. med. Wolfgang Schlechter
 Kongresspräsidenten

Programm

- Plenum: Übersichtsvorträge zu aktuellen Themen
- AllergoCompact: Die wichtigsten Themen der Allergologie für Sie zusammengefasst
- AllergoActiv: Interaktive Seminare mit praktischen Übungen und Anleitungen
- AllergoArena: Pro-und-Contra-Debatten mit TED-Beteiligung des Auditoriums
- AllergoScience: wissenschaftliche Seminare

- AllergoCase: Spannende Fälle aus Klinik und Praxis
- AllergoPaper: Update zu den interessantesten Publikationen der letzten Jahre
- AllergoAktuell: klinische Seminare und Industriesymposien

Organisation

Datum:
2.–4. Oktober 2014

Ort:
Kurhaus Wiesbaden
Kurhausplatz 1, 65189 Wiesbaden
www.wiesbaden.de/kurhaus

Kongresspräsidenten:
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Prof. Dr. med. Wolfgang Schlechter

Anmeldung und Information:
www.allergiekongress.de

Stellenwert von Oxymetazolin in der Behandlung der allergischen Rhinitis

Abschwellende sympathomimetische Nasensprays sind bei der Behandlung der Rhinitis acuta Mittel der ersten Wahl. Unter ihnen bekämpft Oxymetazolin (Nasivin®) durch seinen sekundenschnellen Wirkungseintritt und seine besonders lange Wirkdauer (bis zu zwölf Stunden) die mit dem Schnupfen verbundenen Beschwerden besonders effektiv und lange. Für die Behandlung der allergischen Rhinitis stehen intranasale Kortikoide neben oralen Antihistaminika an erster Stelle. Sympathomimetika empfehlen die Leitlinien allenfalls als eine initiale, kurzzeitige Therapie speziell bei stark verstopfter Nase. Eine aktuelle randomisierte, plazebo-kontrollierte Multicenter-Studie untersuchte die Auswirkungen der kombinierten Anwendung von Mometasonfuroat-(MF)-Nasenspray und Oxymetazolin-Nasenspray auf die Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis. [1].

Kombinierte Anwendung von Mometasonfuroat- und Oxymetazolin-Nasenspray

Nach einer drei- bis 14-tägigen Screening-Phase folgte eine 15-tägige Phase der Therapie sowie ein einwöchiges Follow-up. Die Patienten mussten älter als zwölf Jahre sein und bereits seit zwei Jahren an allergischer Rhinitis leiden, die im Prick-Test einem saisonalen Allergen zuzuordnen war. Insgesamt 707 Patienten wurden randomisiert einem von fünf Studienarmen zugeteilt. Sie erhielten über 15 Tage entweder

- einmal täglich 200 mg MF plus drei Sprühstöße Oxymetazolin 0,5 % pro Nasenloch (MF + OXY3) oder
- einmal täglich 200 mg MF plus einen Sprühstoß Oxymetazolin 0,5 % pro Nasenloch (MF + OXY1) oder
- einmal täglich 200 mg MF oder
- zweimal täglich zwei Sprühstöße Oxymetazolin 0,5 % pro Nasenloch oder
- Plazebo.

Primäre Endpunkte waren die morgendlichen und abendlichen Veränderungen zum Ausgangswert in zwei Symptom-Scores. Mit dem einen (NOW) wurden die unmittelbar zum Zeitpunkt der Untersuchung vorhandenen Symptome wie Rhinorrhoe und verstopfte Nase erfasst, der andere (TNSS, total nasal symptom score) bewertete verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Niesen und Juckreiz kombiniert. Im Ergebnis verminderten beide Kombinationsregimen die Scores signifikant besser als die Monotherapie mit MF, Oxymetazolin oder Plazebo. Bei den Kombinationen und Oxymetazolin-Monotherapie setzte die abschwellende Wirkung messbar schneller ein als unter Mometasonfuroat-Monotherapie, die dem Plazebo am ersten Tag der Behandlung nicht überlegen war. Beide Kombinationen besserten auch die Augensymptome besser als Plazebo,

während dieser Effekt bei beiden Monotherapien nicht signifikant war.

Anzeichen für einen Rebound-Effekt durch die Verwendung von Oxymetazolin über 15 Tage fanden die Autoren nicht, allerdings wurden in der Follow-up-Phase nicht genügend Daten gesammelt, um hier eine sichere Aussage zu treffen. Die Autoren bewerten ihre Ergebnisse positiv und in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinie: Die Kombination von topischem Mometasonfuroat und Oxymetazolin-Nasenspray sei eine vielversprechende Therapieoption, insbesondere gegen die initiale Verstopfung der Nase bei saisonaler allergischer Rhinitis. Für die Empfehlung in der Praxis ergibt sich hieraus, dass Patienten, die Mometasonfuroat gegen allergischen Schnupfen, z.B. Heuschnupfen anwenden, schneller von ihren Symptomen befreit werden, wenn sie die ersten sieben Tage zusätzlich ein Spray mit Oxymetazolin (z.B. Nasivin®) verwenden.

Literatur:

[1] Eli O. Meltzer et al: Mometason furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: Short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy 27, 102–108, 2013

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

Stallergenes GmbH und Bencard Allergie GmbH

Neue strategische Partnerschaft in der SLIT bei Hausstaubmilben

Zwei spezialisierte Unternehmen in der Allergologie – Stallergenes GmbH und Bencard Allergie GmbH – gehen ab Januar 2014 eine strategische Partnerschaft für die Vermarktung von ORALVAC® Compact Milbe in Deutschland ein. Stallergenes, die weltweit führende Firma in der sublingualen spezifischen Immuntherapie, erweitert sein Angebot mit ORALVAC® Compact Milbe. Hierbei handelt es sich um ein Präparat mit nativem Allergenextrakt zur sublingualen spezifischen Immuntherapie bei Hausstaubmilbenallergie.

„Wir profitieren von Stallergenes langjähriger Erfahrung im Bereich der SLIT. Gleichzeitig können wir unsere Kompetenz im Bereich der spezifischen Immuntherapie weiter ausbauen“, erläuterte Bodo Steinert, Geschäftsführer der Bencard Allergie GmbH. Leonhard Terp, Geschäftsführer der Stallergenes GmbH, sagte: „Wir freuen uns, mit Bencard einen kompetenten und erfahrenen Partner in der spezifischen Immuntherapie zu gewinnen. Mit ORALVAC® Compact stellen wir dem Arzt

wieder eine SLIT für Patienten mit Hausstaubmilbenallergie zur Verfügung.“

Über die Stallergenes GmbH

Stallergenes ist ein europäisches Biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Herstellung von Allergenextrakten zur Vorbeugung und Behandlung allergischer Atemwegserkrankungen, u.a. Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma, spezialisiert hat. Als Pionier und Marktführer der modernen sublingualen Immuntherapie investiert Stallergenes 20 Prozent (brutto) seines Umsatzes in Forschung und Entwicklung, insbesondere in eine neue Art von Arzneimitteln, den sublingualen Hypo-sensibilisierungs-Tabletten. 2012 verzeichnete Stallergenes einen Umsatz von 240 Mio. Euro und versorgte über 500.000 Patienten mit Produkten zur Hypo-sensibilisierung. Weitere Informationen hierzu finden Sie unter www.stallergenes.de.

Über die Bencard Allergie GmbH

Bencard Allergie zählt seit seinen Anfängen im

Jahr 1934 zu den Pionieren in der Allergieforschung. Innovationsgeist und Erfahrung in der spezifischen Immuntherapie prägen Bencard Allergie auch heute noch und machen das Unternehmen zu einem verlässlichen und kompetenten Partner von Ärzten und Patienten. 1959 wurde durch Bencard Allergie weltweit das erste Allergen-Depotpräparat entwickelt, 1972 wurden die ersten Allergoide eingeführt, die L-Tyrosin statt Aluminium als Depotvermittler verwenden. Mit dem Adjuvans MPL gelang Bencard Allergie eine Revolution in der spezifischen Immuntherapie: 1999 wurde mit der Einführung von POLLINEX® Quattro mit dem Zusatz MPL die Komplett-Immuntherapie mit nur vier Injektionen pro Jahr auf den Markt gebracht.

Als forschendes Arzneimittelunternehmen stellt Bencard Allergie hohe ethische Ansprüche an sich selbst, genauso wie an die Produkte, die sie dem Arzt zur Verfügung stellen. Weitere Informationen hierzu finden Sie unter www.bencard-allergie.de.



Neues, tragbares Gerät zur Messung von Atemwegsentzündungen

Zur Messung von ausgeatmetem Stickstoffmonoxid (FeNO: fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) stellt Aerocrine eine neue und weiterentwickelte Version der bewährten NIOX-Reihe (NIOX VERO®) zur Verfügung. FeNO hat sich in klinischen Untersuchungen [1–3] als verlässlicher Indikator für kortikosteroidresponsive Atemwegsentzündungen mit Th2-Beteiligung bewährt. Die Methode ermöglicht die einfache und zuverlässige Einschätzung allergischer Atemwegsentzündungen, wie sie zum Beispiel bei Asthma auftreten.

Das neue Gerät liefert schnell akkurate und reproduzierbare Messergebnisse. Es verfügt über einen integrierten Akku, eine neue Software, ist kabellos einsetzbar und kann mit einer Patientendatenbank verknüpft werden. Zudem hat es eine Funktionsdauer von 15.000 Tests oder fünf Jahren, im Gegensatz zum Vorgängergerät (NIOX MINO®), das für 3.000 Tests beziehungsweise drei Jahre valide Ergebnisse geliefert hat. Außerdem sind zur Messung keine Hilfsmittel wie Spiegel oder PC nötig und die Ergebnisse stehen schneller zur Verfügung.

Vorhersage der Reaktion auf inhalative Kortikosteroide (ICS)

Die FeNO-Diagnostik ist seit 2011 in die Leitlinien zahlreicher relevanter Fachgesellschaften aufgenommen worden. Im „American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine“ vom September 2011 [4] präsentierte die American Thoracic Society (ATS) neue Richtlinien zur Interpretation der FeNO-Werte. Darin empfiehlt sie ausdrücklich den Einsatz der FeNO-Messung zur Diagnose eosinophiler Atemwegsentzündungen. Bei chronischen Atemwegssymptomen hilft FeNO zu klären, ob eine Entzündung der Atemwege zugrunde liegt und eventuell Steroide zum Einsatz kommen sollen.

Bis zu 50 Prozent weniger Exazerbationen

In mehreren Untersuchungen [1–3] konnte gezeigt werden, dass durch die Anpassung der Steroiddosis mit Hilfe der FeNO-Messung die Exazerbationsrate um bis zu 50 Prozent gesenkt werden kann. Zudem lassen sich Exazerbationen besser vorhersagen [5].

Verbesserte Therapietreue

Anhand der Messwerte lässt sich die Therapietreue valide überprüfen. Damit hilft die Methode,

die Kontrolle einer Asthmatherapie zu verbessern. Aktuell sind bereits 40 der neuen NIOX VERO Geräte von Aerocrine in Deutschland in Betrieb. Weitere Märkte, in denen das neue Gerät bereits genutzt wird, sind Schweden und Großbritannien. Die Anwender zeigen sich hochzufrieden mit der einfachen Benutzung und schnellen Auswertung.



Liefert schnelle und akkurate Ergebnisse bei der FeNO-Messung: NIOX VERO® von Aerocrine.

Mit Hilfe der FeNO-Messung verfügen Ärzte über objektivere Anhaltspunkte für den Behandlungserfolg sowie das Ansprechen des Patienten auf eine Therapie. Zudem sind sie in der Lage, die ICS-Dosis auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten anzupassen sowie mangelnde Therapietreue zu identifizieren und gezielt zu adressieren.

Literatur:

- [1] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602–615
- [2] Powell H, Murphy VE, Taylor DR et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378 (9795): 983–990.
- [3] Peirsman E, Carvelli T, Hage P et al. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: a randomised controlled trial. *Pediatric Pulmonology* 2013; [Epub ahead of print]
- [4] Syk A, Malinowski A, Johansson G et al. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; [published online 11 October 2013]
- [5] Gelb AF, Taylor CF, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006; 129: 1492–9.

Allergieprävention und -therapie durch Pre-/Probiotika

„Wie lässt sich eine effiziente und spezifische Immuntherapie (SIT) heute und künftig bewerkstelligen?“ Dies war die zentrale Frage des 10. Bencard Allergie-Symposiums. Diskutiert wurden dabei auch Konzepte zur Allergieprävention und -prophylaxe sowie zur Behandlung atopischer Erkrankungen durch Pre- und/oder Probiotika als Adjuvanz.

Das Immunsystem dient der Abwehr von Keimen, hilft aber auch bei der Risikoreduktion für die Entwicklung von Allergien. Ein gut funktionierendes Immunsystem ist weniger anfällig für eine allergische Fehlprogrammierung – ein Zusammenhang, der in der mittlerweile bestätigten Hygienehypothese formuliert wird: Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen und deren Immunsystem sich von Anfang an mit vielen Keimen auseinandersetzen muss, bekommen deutlich seltener Atemwegs-Allergien wie Asthma oder eine allergische Rhinokonjunktivitis.

„Die Mikroflora z.B. des Darms ist besonders wichtig für eine gute Immunabwehr und hilft auch, Allergien vorzubeugen“, betonte Prof. Dr. med. Markus Rose, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sana Klinikum Offenbach. So ste-

hen die allergiepräventiven und allergietherapeutischen Eigenschaften von Synbiotika (Pre- und Probiotika) heute im Mittelpunkt des Interesses. „Probiotika in Form von verschiedenen milchsäurebildenden Bakterien helfen bei der Zersetzung von Antigenen. Zudem beugen sie Allergien durch die Induktion von Interleukin 10 sowie der Hemmung von Th2-Zellen vor“, so Rose.

Die Wirksamkeit von Pro- und/oder Prebiotika in Prävention und Therapie von Atemwegs-Allergien und atopischem Ekzem ist u.a. abhängig von der Dosis und der Zusammensetzung des Pre-/Probiotikums. Es existiert aber bereits eine breite Datenbasis, die in Cochrane-Metaanalysen verarbeitet wurde und die auf positive Effekte von Probiotika in der Allergieprävention hinweist, sagte Rose. Auch in der Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen oder akuten Infektionen (Darm, Atemwege) haben Synbiotika ihre Wirksamkeit schon unter Beweis gestellt. Bencard Allergie bringt Anfang 2014 Synbiotika auf den Markt.

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

Laktoseintoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit)

Liebe Eltern,

die Milchzuckerunverträglichkeit (Laktoseintoleranz) ist eine spezielle Form der Nahrungsmittelunverträglichkeit, bei welcher **Milchzucker** (Laktose) im Darm nicht richtig verdaut werden kann. Sie darf nicht mit der Kuhmilchallergie, der eine Unverträglichkeit von Kuhmilch**eiweiß** zu Grunde liegt, verwechselt werden.

Verdauung der Laktose

Die Laktose ist ein Doppelzucker, der natürlicherweise in der Milch enthalten ist. Sie wird normalerweise im Dünndarm durch das Enzym Laktase in die beiden Einfachzucker Glukose (Traubenzucker) und Galaktose gespalten. Ist zu wenig Laktase vorhanden, gelangt der ungespaltene Milchzucker in den Dickdarm und wird von den Darmbakterien vergoren.

Symptome

Dies führt dann zu Blähungen, Völlegefühl, Durchfall und Bauchkrämpfen. Die Beschwerden können denen einer Kuhmilchallergie ähnlich sein (siehe unten).

Formen

Primärer Laktasemangel

Dies ist die bei weitem häufigste Form. Während der Stillzeit ist die Menge an Laktase im Darm am größten. Im weiteren Leben fällt bei den meisten Menschen die Aktivität der Laktase genetisch vorprogrammiert kontinuierlich ab. In Deutschland vertragen ca. 15–20 Prozent

der Erwachsenen den Milchzucker nicht gut, in Asien sind dies 80–100 Prozent.

Sekundärer Laktasemangel

Bei verschiedenen Darmerkrankungen, z. B. Magen-Darm-Infektionen durch Viren oder Bakterien sowie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, wird im akuten Entzündungsstadium nicht genügend Laktase gebildet.

Angeborener Laktasemangel

In ganz seltenen Fällen fehlt bereits dem Neugeborenen das für die Laktaseproduktion verantwortliche Gen vollständig, d. h. es wird überhaupt keine Laktase gebildet.

Diagnose

Die oben geschilderten Symptome nach Genuss von Milch und Milchprodukten liefern die ersten Hinweise für eine Laktoseintoleranz. Beschwerden wie Nesselausschlag, Atemprobleme, Erbrechen oder Blutdruckabfall weisen hingegen auf eine Kuhmilchallergie hin (siehe Elternratgeber „Kuhmilchallergie“).

Auslass- und Provokationstest

Zunächst kann ganz pragmatisch folgendermaßen vorgegangen werden: Für zwei Wochen wird die Laktose aus der Ernährung komplett weggelassen. Verschwinden dabei die Beschwerden und treten bei Wiedereinführen von Laktose wieder auf, ist dies ein deutlicher Hinweis auf eine Laktoseintoleranz.

H₂-Atemtest

Dieser Test ist der heutige Goldstandard. Zunächst wird eine vom Körper-

gewicht abhängige Menge an Milchzucker verabreicht. Wird die Laktose nicht gespalten und gelangt in den Dickdarm, entsteht unter anderem Wasserstoff (H₂). Dieser kommt über den Blutkreislauf in die Lunge, wird ausgeatmet und kann in der Ausatemluft gemessen werden.

Blutzuckerlaufstest

Bei der Laktoseintoleranz steigt nach Milchzuckergabe der Blutzuckerwert nicht oder kaum an.

Genetischer Test

Es ist auch möglich, die Veranlagung für die primäre Laktoseintoleranz zu testen, was allerdings nur in Ausnahmefällen empfohlen wird.

! *Keiner der genannten Tests kann allerdings genau voraussagen, wie viel Laktose ein Betroffener tatsächlich verträgt. Dies muss individuell ausgetestet werden (siehe unten).*

Therapie

1) Vermeidung von Milchzucker

Die Therapie besteht in erster Linie aus der Vermeidung von Milchzucker. Wie viel Laktose individuell vertragen wird, variiert in weiten Grenzen und ist auch von weiteren Ernährungsfaktoren abhängig. Deshalb sollte immer die individuell vertragene Laktosemenge (Schwellenwert) ausgetestet werden. Hierbei werden Ihnen auf diesem Gebiet erfahrene Ernährungsexperten helfen!

Es empfiehlt sich ein dreistufiges Vorgehen:

Welche Milchprodukte sind geeignet oder ungeeignet?

| Karenzphase: geeignet | Testphase: Verträglichkeit austesten | Meist dauerhaft ungeeignet |
|--|--|---|
| „laktosefreie“ Milch und Milchprodukte normale Butter | Naturjoghurt, Kefir, probiotischer Joghurt ohne weitere Zusätze | Nicht laktosefreie Milch, Molke, Kondensmilch, Quark, Sahne, Buttermilch, Schmand – unabhängig von der Tierart |
| natürlich laktosearme Käsesorten wie z.B. Emmentaler, Parmesan, Sauermilchkäse, Edamer, Gouda, Hartkäse aus Schafs- oder Ziegenmilch | weiche Käsesorten in kleinen Mengen, wie Doppelrahmfrischkäse, Camembert, Mozzarella | Milchbrötchen, Brezeln oder Knäckebrötchen mit Milch |
| Drinks oder Joghurts aus Soja, Reis, Mandeln, Hafer, Dinkel (mit Kalzium bevorzugen!) | | Einige Beispiele aus dem Sortiment der Fertigprodukte (Zutatenliste beachten!): Milkschokolade, Käsekuchen, Waffeln, Stollen, Butterkeks, Paniermehl, Backerbissen, gefüllte Nudelspezialitäten wie Ravioli, Tortellini (mit Milch), Knusper- und Schokomüsli ... |

Kasten 1

- Streng laktosearme **Karenzphase** für zwei Wochen (werden die Beschwerden besser?)
- **Testphase** ab Woche drei (wieviel Laktose wird vertragen?)
- **Dauerernährung** (die vertragene Laktosemenge kann dann verzehrt werden).
Zur Auswahl der Milchprodukte siehe Kasten 1.

Geeignete Produkte

Milchen aller Tierarten enthalten Laktose: Kuhmilch ca. 5%, Schafs- und Ziegenmilch ca. 4%, Stutenmilch ca. 6%. Eine laktosearme Ernährung bedeutet vor allem, dass bei Milch, Molke, Buttermilch, Quark und Sahne als „laktosefrei“ gekennzeichnete Spezialprodukte verwendet werden.

Laktosefreie Spezialprodukte enthalten weniger als 0,1 g Laktose pro 100 g Nahrungsmittel und sind mit dem Begriff „laktosefrei“ gekennzeichnet. Alle Nährstoffe bleiben erhalten, der Milchzucker ist nur in der Molkerei durch den Zusatz von Laktase bereits aufgespalten. Alle rein pflanzlichen Milchersatzdrinks sind ebenfalls laktosefrei, so können Soja-, Reis-, Mandel-, Hafer- und Dinkeldrinks verwendet werden. Diese sollten immer

mit Kalzium angereichert sein und liefern in der Regel nicht die gleichen Nährstoffe wie eine „laktosefreie“ Milch!

Es gibt aber durchaus auch **natürlich laktosearme Milchprodukte**, z. B. Hartkäsesorten: Emmentaler, Parmesan, Sauermilchkäse, Edamer, Gouda sowie normale Butter – hier sind keine Spezialprodukte notwendig!

Ungeeignete Produkte

Alle Produkte, die mit Milch, Milchpulver (extrem laktosereich!) oder Milchzucker hergestellt wurden, sind ungeeignet. Dies ist immer aus der Zutatenliste erkennbar und kann Brühen, Suppen, Süßspeisen, Backwaren, Fleischsaucen, Wurst und viele Fertiggerichte betreffen! (siehe Kasten 2).

Besteht die Laktoseintoleranz bereits im Säuglingsalter, so muss auch laktosehaltige Säuglingsnahrung, in sehr seltenen Fällen auch die Muttermilch, ersetzt werden.

! Auch Medikamente können Laktose oder Milchpulver enthalten, die aber nur in seltenen Fällen Unverträglichkeiten auslösen.

2) Laktase-Enzympräparate

Die Einnahme von Laktase-Enzympräparaten ist nur zu besonderen Anlässen und frühestens nach Ermittlung der individuellen Toleranzgrenze zu empfehlen. Die Enzyme sollten immer während des Verzehrs des entsprechenden Nahrungsmittels eingenommen werden – bitte besprechen Sie dies aber mit bei einer Ernährungsberatung und beachten Sie die Produkthinweise.

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

*Petra Funk-Wentzel
Diplom Oecotrophologin, Praxis für Ernährungsberatung und -therapie
Lenzhalde 96, 70192 Stuttgart*

Lebensmittelkennzeichnungsverordnung

Laut Lebensmittelkennzeichnungsverordnung (vom 25.11.2005, Ergänzung 2008) müssen die Zutaten Milch und Milcherzeugnisse (einschließlich Laktose) bei verpackten Nahrungsmitteln in der Zutatenliste aufgeführt sein.

Für lose Ware und in Restaurants gilt ab Ende 2014 ebenfalls eine verpflichtende Deklaration. Fragen Sie nach, wenn Sie Backwaren, Wurst etc. unverpackt (ohne Zutatenliste) kaufen oder Außer-Haus-Verzehr nutzen, ob Laktose bzw. Milch oder Milchbestandteile enthalten sind.

! Handelt es sich nicht um eine Zutat, sondern um eine mögliche Kontamination mit Milchbestandteilen beim Herstellungsprozess, was aus der Angabe „kann Spuren von Laktose/Milch enthalten“ ersichtlich wird, sind solche Produkte bei der Laktoseintoleranz trotzdem geeignet.

Kasten 2

4. Auflage des Handbuchs „Qualitätsmanagement in der Asthmaschulung“ erschienen

Seit dem Erscheinen der 3. Auflage des Handbuchs Qualitätsmanagement sind sechs Jahre vergangen. In diesem Zeitraum wurden Erfahrungen mit standardisierten Asthmaschulungen im Rahmen der flächendeckend angebotenen DMPs gesammelt. Wesentlich ist die Neuauflage der „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma“ (2009), die einen Paradigmenwechsel in unserem Therapieverständnis herbeiführte. Seitens der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS) wurde die Multicenterstudie über Kleinkindschulungen (ASEV) abgeschlossen und hochklassig veröffentlicht (European Journal of Pediatrics).

Unter maßgeblicher Mitarbeit der AGAS fand auch die Weiterentwicklung der Trainerausbildung in ein modulares Curriculum statt. Ausgangspunkt ist die derzeit laufende Studie zur Entwicklung eines modularen Schulungskonzeptes für weniger häufige Erkrankungen



(ModuS), finanziert über das Bundesministerium für Gesundheit. Dieses Konzept umfasst eine einheitliche Ausbildung „Basiskompetenz Patiententrainer von Kindern und Jugendlichen“ sowie darauf aufbauend jeweils indikationsspezifische Zusatzmodule. Bezüglich der zu vermittelnden Inhalte bedeutet dies keine Neuformulierung, sondern lediglich eine Umstrukturierung der bisherigen Inhalte.

Mit der 4. Auflage unseres Qualitätshandbuchs wird diesen Entwicklungen Rechnung getragen. Besondere Schwerpunkte der Änderungen liegen in den Bereichen „Modulare Ausbildung der Trainer“, „Eltern-Kleinkindschulung“, „Nationale Versorgungsleitlinie“ und „Integration von Instruktionkonzepten“.

Durch die Finanzierung der Schulung über die GKV steht die AGAS mit in der Verantwortung, die Trainerqualifikation und die Qualität der Schulung zu sichern. Auch aus diesem Grund wurde das Thema Qualitätssicherung der Teams

und Umgang bei Abweichungen von den Standards aktualisiert.

Die Formulare des Anhangs wurden klarer gegliedert und überarbeitet. Ziel war es hier, einheitliche und konsentrierte Hilfsmittel an die Hand zu geben und somit auch unerfahrenen oder neuen Teams einen einfachen Start in das Schulungsgeschehen zu ermöglichen.

Die AGAS hat die Änderungen des Qualitätshandbuchs auf ihrer 9. Jahrestagung in Dresden 2012 in breitem Konsens verabschiedet. Somit ist die vorliegende 4. Auflage verbindliche Basis für die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Asthmaschulung von Kindern und Jugendlichen im Rahmen der AGAS und wird beim Bundesversicherungsamt für das DMP hinterlegt.

Aktuelle Informationen zu politischen Entwicklungen, Tagungen, Teams usw. sind wie bisher auf der Internetseite der AGAS (www.asthmaschulung.de) zu finden. Alle Schulungsteams sind aufgefordert, sich dort zu registrieren, um ein möglichst aktuelles Abbild der deutschlandweiten Schulungsaktivitäten zu ermöglichen.

*Dr. med. Rüdiger Szczepanski, Osnabrück
Dr. med. Thomas Spindler, Wangen*

Allergologie in Klinik und Praxis: Allergene – Diagnostik – Therapie

Axel Trautmann, Jörg Kleine-Tebbe

Broschiert; 568 Seiten, 205 Abbildungen; 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2013; ISBN 978-3131421821; EUR [D] 129,99; EUR [A] 133,70; CHF 182,00 (UVP)

Die vollständig überarbeitete und erweiterte 2. Auflage dieses Buches ist aus einem „Kittelfaden“ entstanden und hat das Ziel, sowohl für Anfänger als auch für Fortgeschrittene Lektüre und Nachschlagewerk zugleich zu sein. Die Verfasser heben weiterhin den Anspruch hervor, die einzelnen Segmente der Allergologie aus verschiedenen Fachbereichen in einer „gemeinsamen allergologischen Disziplin“ zusammenzufassen und zu lehren. Das Buch ist nach klinischen Gesichtspunkten gegliedert und stellt umfassend alle allergologischen Krankheitsbilder in separaten Kapiteln dar. Auch der Allergenkunde als zentralem Thema der Allergologie wird ausführlich Rechnung getragen. Es finden sich zahlreiche Tabellen, Diagramme und Grafiken sowohl zur raschen Orientierung als auch für die umfassende Übersicht. Die klinischen Kapitel sind jeweils in die gängigen Kategorien Anamne-

se, Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie unterteilt.

Alle relevanten Themenbereiche der Allergologie und der angrenzenden Fachdisziplinen werden ausführlich besprochen. Die Autoren stellen ihre umfassenden Kenntnisse ausgesprochen detailliert dar, so dass ein hervorragendes Nachschlagewerk entstanden ist. Insbesondere werden häufige Fehlerquellen und „pitfalls“ benannt und richtiggestellt – oft in Merkkästchen hervorgehoben. Die in der Allergologie allgegenwärtigen Mythen werden auf diese Weise unaufgeregt korrigiert, stets im Sinne des Patienten und seiner Lebensqualität.

Allerdings wirkt das Werk für den Anfänger als Einführung in die Allergologie zu umfangreich und könnte in einigen Kapiteln didaktischer aufgebaut sein. So sind z.B. die Darstellung zahlreicher allergologischer Untersuchungsmethoden, die spezifische Immuntherapie und Teile der Allergenkunde in das Kapitel zur Allergischen Rhinitis integriert. Sehr klar strukturiert sind dann aber die Erläuterungen zu den Nahrungsmittel-, Kontakt- und Arzneimittelallergien.

Kinderallergologische Aspekte finden in vielen



Kapiteln ebenfalls Erwähnung. Ein eigenes (kurzes) Kapitel zur Kinderallergologie bemüht sich ebenfalls, häufige Fehleinschätzungen von Ärzten und Eltern z.B. hinsichtlich der Nahrungsmittelallergie bei Kindern mit Atopischem Ekzem zu korrigieren. Obwohl die Listen potenzieller Differenzialdiagnosen umfassend sind, fehlt die Gewichtung insbesondere für pädiatrisch weniger erfahrene Ärzte. Es wird versucht, die medikamentöse Therapie der einzelnen Krankheitsbilder

im Kindesalter zu erläutern. Auch hier fehlen nicht selten klare Empfehlungen – es bleibt bei der reinen Aufzählung. Als Therapieleitfaden im klinischen Alltag ist das Kapitel somit nur eingeschränkt geeignet, insbesondere hinsichtlich der Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern.

Dennoch sollte dieses Buch nicht zuletzt wegen seiner beeindruckenden Fülle an präzisen und hervorragend recherchierten Informationen bei jedem allergologisch arbeitenden Arzt – also auch bei jedem Kinderarzt – einen festen Platz im Regal erhalten!

Dr. med. Inka Held, CF-Zentrum Altona, Hamburg

IN DEUTSCHLAND

Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der APPA

4./5. April 2014, Wörlitz

Leitung: Dr. Antje Nordwig, Dresden

Information: INTERCOM Dresden GmbH, Andrea Witschel, Tel. 0351 320 17-390, Fax 0351 320 17-333, E-Mail: awitschel@intercom.de

Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der nappa

25./26. April 2014, Georgsmarienhütte

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

Information: Akademie Luftiku(r)s, Beate Hagedorn-Heße, Kinderhospital Osnabrück, Iburger Straße 187, 49082 Osnabrück, Tel. 0541 5829984, Fax 0541 5829985, E-Mail: hesseakos@uminfo.de

Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der AGPAS

9./10. Mai 2014, Augsburg

Leitung: Dr. Michael Gerstlauer, Klinikum Augsburg

Information: Wurms & Partner PR GmbH, Öschweg 12, 88079 Kressbronn, Tel. 07543 93447-0, Fax 07543 93447-29, E-Mail: info@wurms-pr.de

Ausbildung zum Prüfarzt/Prüfarztassistenten – Refresherkurs GCP- Training inklusive MPG-Schulung für Prüfarzte

16./17. Mai 2014, Bochum

Veranstalter: NETSTAP e.V.

Information: NETSTAP e.V., Frau Eike Stöckmann, Parkallee 35, 23845 Borstel, Tel. 04537 1887-110, Fax 04537 1887-470, E-Mail: estoockmann@fz-borstel.de

Allergologie im Kloster

23./24. Mai 2014, Eltville-Eberbach

Veranstalter: Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden

Leitung: Prof. Dr. med. Ludger Klimek

Information: Prof. Dr. med. Ludger Klimek, Kathrin Reichhardt, Tel. 0611 308608290, E-mail: kongressorganisation@hno-wiesbaden.de

24. Jahrestagung der APPA

23.–25. Mai 2014, Leipzig

Leitung: Dr. Freerk Prenzel, Universitätsklinikum Leipzig

Information: Intercom Dresden GmbH, Anja Binning/Andrea Witschel, Tel. 0351 320173-30, Fax 0351 32017333, E-Mail: abinning@intercom.de, awitschel@intercom.de

12. Kongress der European Society for Pediatric Dermatology

12.–14. Juni 2014, Kiel

Leitung: Prof. Dr. Regina Fölster-Holst, Universitätsklinikum Kiel

Information: MCI Deutschland GmbH, MCI – Berlin Office, Markgrafenstr. 56, 10117 Berlin, Tel. 030 20 45 90, Fax 030 20 45 950, E-Mail: espd@mci-group.com, Web: www.espd2014.com

9. Praktische Neurodermitis-Therapie im Kindesalter

27./28. Juni 2014, Dresden

Leitung: Dr. Susanne Abraham, Dr. Katja Nemat, Dresden

Information: DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel. 04736 102534, Fax 04736 102536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www.di-text.de

Neurodermitistag der nappa

28. Juni 2014, Westerland/Sylt

Leitung: Dr. Frank Ahrens, PD Dr. Hagen Ott, Hamburg

Information: DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel. 04736 102534, Fax 04736 102536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www.di-text.de

Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der WAPPA

6./7. September 2014, Bonn

Leitung: Dr. Lars Lange, Bonn

Information: DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel. 04736 102534, Fax 04736 102536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www.di-text.de

9. Deutscher Allergiekongress

2.–4. Oktober 2014, Wiesbaden

Veranstalter: AeDA, DGAKI und GPA

Leitung: Prof. Dr. med. Ludger Klimek, Prof. Dr. med. Wolfgang Schlenker

Information: www.allergiekongress.de

Weitere Termine unter www.gpaev.de

IM AUSLAND

6th EAACI Drug Hypersensitivity Meeting – DHM 2014

9.–12. April 2014, Bern, Schweiz

Leitung: Prof. Dr. Werner J. Pichler, Inselspital Bern

Anmeldung und Information: www.eaaci-dhm.org

European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress – EAACI 2014

7.–11. Juni 2014, Kopenhagen, Dänemark

Information: EAACI Headquarters, Hagenholzstr. 111, 8050 Zürich, Schweiz, Tel. +41 44 205 55 33, Fax +41 44 205 55 39, E-Mail: eaaci2014@eaaci.org, Web: www.eaaci2014.com

EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Meeting – FAAM 2014

9.–11. Oktober 2014, Dublin, Irland

Information: www.eaaci-faam.org

Titelthema der nächsten Ausgabe:

Spezifische Immuntherapie

Die Ausgabe 3/2014
erscheint am 30. Juni 2014

