

# Pädiatrische *Allergologie*

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



Topic

## Spezifische Immuntherapie

Aktuelle Fragen an den Allergologen

## Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale?

Gesundheitspolitik

## Die Therapieallergene-Verordnung

Umweltmedizin

## Aluminium in Kosmetikprodukten und Therapielösungen

Elternratgeber

## Babyschwimmen

3/2014



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

**Über 100 Jahre  
Spezifische Immuntherapie –  
eine Erfolgsstory?  
Ja, sicher, aber ...**



**Liebe Kollegin, lieber Kollege,**

vor Ihnen liegt die Pädiatrische Allergologie zum Topic-Thema „Spezifische Immuntherapie (SIT)“ – der Therapieform mit dem großen Anspruch eines kurativen Ansatzes bei allergischen Erkrankungen. Tobias Ankermann und Peter Fischer zeigen in ihrem Topic-Artikel ausführlich die Möglichkeiten und Grenzen der spezifischen Immuntherapie auf.

Praxisrelevant sind auch die Anmerkungen von Matthias Kopp zur Frage SIT bei Asthma bronchiale und die Hinweise zur Diagnostik und Therapie speziell bei Insektengiftallergikern von Johannes Forster und Radvan Urbaneck.

Die SIT hat sicher ihre nachweisliche immunologische Wirkung bei atopischen Patienten – wie Albrecht Bufer in seinem Übersichtsartikel sehr anschaulich darstellt. Sicher weniger Allergen wäre notwendig, wenn wir den optimalen Präsentationsweg des Therapieallergens an das Immunsystem fänden, zum Beispiel mit einer Injektion in ein Erfolgsorgan des Immunsystems, den Lymphknoten.

Aufgrund der aktuellen Diskussion hat das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eine Stellungnahme zur unbedenklichen Verwendung von Aluminium als Adjuvanz bei der subkutanen Spezifischen Immuntherapie (SCIT) veröffentlicht. Thomas Lob-Corzilius und Ulrich Umpfenbach stellen die Fakten zur Aluminiumbeigabe zu den Hyposensibilisierungslösungen, die Grundlage der PEI-Stellungnahme sind, dar und weisen kritisch auf die gängige und grenzwertig hohe Verwendung von Aluminium bei Kosmetika und Deodorantien hin.

Endlich nach vielen Jahren vorwiegend nicht-Evidenz-basierter Medizin im Bereich der SIT wurden mit dem Inkrafttreten der Therapieallergene-Verordnung (TAV) die bisher gängigen Individualrezepturen auf Therapieallergene nur zur Behandlung von seltenen Allergien beschränkt. Es wird dennoch noch ein weiter Weg sein und viel Zeit vergehen bis die vom PEI postulierte TAV umgesetzt sein wird. Frank Friedrichs kommt in seinem Artikel dazu zu einem sehr nachdenklichen Fazit. Die Hoffnung, dass sich dadurch die unzureichende Evidenz für die Wirksamkeit der SCIT bei Kindern und Jugendlichen in den nächsten 15 Jahren grundsätzlich ändern könnte, ist wohl eher gering.

Die große ärztliche Erfahrung mit der Spezifischen Immuntherapie und die vielen – zugegeben leider nur kleineren – Studien mit Kindern und Jugendlichen werden uns aber weiterhin motivieren, diese kurative Therapiemethode allergischer Erkrankungen nach wie vor anzuwenden – mit entsprechendem Er-

folg, immerhin bei vielen Allergenen zu 70–80% und bei den Insektengiftallergien zu nahezu 100%!

Dennoch sollten wir keine weiteren 100 Jahre mehr vergehen lassen, um unsere erfolgreiche Allergietherapieform zu optimieren, sei es bzgl. des Applikationsortes, der Adjuvanzen oder zum Beispiel der Möglichkeiten der SIT mit rekombinanten Allergenen.

Unaufhaltsam wird es neue Entwicklungen geben, überall – und so auch bei unserer Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“: Unsere Zeitschrift erscheint nun bald auch in digitaler Form!

Daher ist es jetzt ein geeigneter Zeitpunkt, allen herzlich zu danken für diese unsere Erfolgsstory der Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie“, sowohl den Kolleginnen und Kollegen der ersten Stunde, als auch den zahlreichen Schriftleitern, Beiräten und natürlich vor allem den Autoren der Beiträge, ohne die diese Zeitschrift nicht möglich wäre.

Besonders danken wir dem Verlag Wurms & Partner, der mit großem Engagement und Herzblut die „Pädiatrische Allergologie“ all die Jahre mitgetragen und zu diesem Erfolg wesentlich beigetragen hat.

Viel Spaß beim Lesen im vorliegenden Heft „Spezifische Immuntherapie“! Die bald neu erscheinende Leitlinie zum Thema SIT wird unsere vorliegenden Beiträge sicher nochmal „amtlich“ bestätigen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

*Armin Gröbl*  
Dr. Armin Gröbl

**BREAKING NEWS**

**Die „Pädiatrische Allergologie“ wird digital**

Vielleicht erinnern Sie sich, wie viele Briefe und Zeitschriften Sie noch vor einigen Jahren nach der Rückkehr aus dem Urlaub in Ihrer Praxis voranden. Und heute? Die meisten Briefe, Neuigkeiten, Zeitschriften und sogar Bücher finden wir heute in unserem elektronischen Briefkasten vor. Natürlich kann man Artikel aus Heften herausreißen, in Klarsichthüllen stecken und in Ordnern verschwinden lassen. Manchmal findet man ihn sogar nach einigen Jahren noch einmal wieder. Wie viel einfacher ist es doch, ein Stichwort in eine Suchfunktion einzugeben und sofort die relevanten Texte auf seinem Bildschirm zu sehen! Die GPA schreitet auf diesem Weg voran. Zukünftig werden Sie die Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ auch als e-journal erhalten!

Quelle: GPA-newsletter vom 21.05.2014



3 Editorial

Topic SIT

6 Spezifische Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) im Kindesalter

Voraussetzungen, Indikationen, Kontraindikationen und praktische Durchführung.

13 Was passiert bei der SIT im Immunsystem?

Die Funktionsmechanismen der Spezifischen Immuntherapie

17 Aktuelle Fragen an den Allergologen

Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale?

Die Wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA

19 WAG Impfen und Allergien

Der pneumologische Fall

20 Tachypnoe bei Kleinkind

Neue Immundefekte (10)

22 Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) bei Störung des Folatstoffwechsels

Differenzialdiagnosen des Atopischen Ekzems (9)

24 Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)

Leitlinie

26 Bienen- und Wespengiftallergie bei Kindern

Gesundheitspolitik

28 Die Therapieallergene-Verordnung (TAV)

Was bedeutet sie für die Hersteller, für die Patienten, für die Kinder- und Jugendärzte?

Umweltmedizin

30 Aluminium in Kosmetikprodukten und Therapielösungen

Wie und wo wird dem Körper Aluminium zugeführt? Wie groß sind die Risiken?

32 Bücher/Magazin

Tagungen

34 Einladung zum 9. Deutschen Allergiekongress

36 Einladung zur 28. Jahrestagung der AGPAS

Elternratgeber

37 Babyschwimmen – nützlich oder riskant?

39 Termine

IMPRESSUM

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 17. Jg./Nr. 3

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 Bufer, Universitätsklinik Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Fax 0234 3024-682, E-Mail: albrecht.bufer@rub.de; Dr. Armin Grübl, Kinderklinik München-Schwabing, Klinik und Poliklinik f. Kinder- und Jugendmedizin der TUM, Kölner Platz 1, 80804 München, E-Mail: Armin.Gruebl@lrz.tum.de; PD 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., Öschweg 12, 88079 Kressbronn, Tel. 07543 93447-0, Fax 07543 93447-29, E-Mail: info@wurms-pr.de

Bildnachweis: privat (3, 17), Bufer (13-15), V. Wahn (23), T. Niehues (24), WURMS & PARTNER (30), J. Rathke (33), Fotolia (37)

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

Errscheinungsweise: 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

Das Titelbild dieser Ausgabe malte Mia Rosenzweig (8 Jahre) aus Karlsruhe.

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



# Spezifische Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) im Kindesalter

T. Ankermann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie\*

P.J. Fischer, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Schwäbisch Gmünd\*

\*beide Autoren haben zu gleichen Teilen an der Erstellung des Manuskriptes mitgewirkt

## Definition

Der Begriff spezifische Immuntherapie (SIT, Synonyme: Hyposensibilisierung, Allergieimpfung, Desensibilisierung) bezeichnet die Gabe von möglichst hohen Dosen spezifischer standardisierter und charakterisierter Allergene mit dem Ziel, die allergenspezifische Immunantwort auf das definierte Allergen zu beeinflussen. Die SIT gilt über 100 Jahre nach den ersten Berichten durch Holbrook Curtis (1900) [16] und Leonard Noon (1911) [20] zurzeit weiterhin als einzige Behandlung mit sowohl Effekt auf die Symptomlast als auch Einfluss auf die Krankheitsprogression allergischer Erkrankungen.

## Indikation

Gesicherte Indikationen bei Kindern sind vor allem die allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und die Insektengiftallergie mit systemischen Reaktionen [1, 7, 18]. In Diskussion befindet sich der Einsatz der SIT bei Patienten mit atopischer Dermatitis [9] und bei Patienten mit oralem Allergiesyndrom [15] (s. Tab.1). Voraussetzung sind der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (durch Analyse spezifischer IgE-Antikörper oder Haut-Prick-Test), ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und klinischen Symptomen, die Verfügbarkeit untersuchter Allergenex-

## Wertigkeit der Therapieelemente zur Behandlung allergischer Erkrankungen

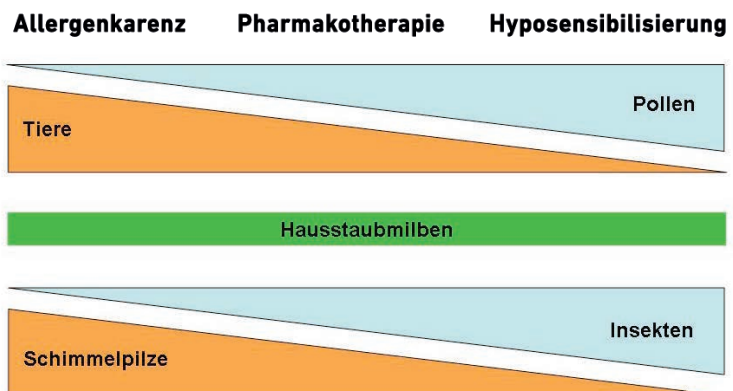


Abb. 1: Wertigkeit der Therapieelemente zur Behandlung allergischer Erkrankungen (modifiziert nach Niggemann B [19]).

## Indikation zur SIT

### Konsens bei:

- Allergischer Rhinokonjunktivitis
- Intermittierendem bzw. geringgradig persistierendem Asthma bronchiale
- Insektengiftallergie (Hymenopteragiftallergie)

### In Diskussion (zurzeit nicht als Indikation allein gesehen) bei:

- Atopischer Dermatitis
- Pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie
- Nahrungsmittelallergie
- Verstärkten Lokalreaktionen und ausschließlich die Haut betreffenden systemischen Reaktionen bei Insektengiftallergie (Hymenopteragiftallergie)

Tab. 1: Erkrankungen, bei denen eine Spezifische Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) mit Allergenen bei Kindern indiziert ist (modifiziert nach Ankermann T [3]).

trakte mit einem Wirksamkeitsnachweis für die jeweilige Erkrankung und die Unmöglichkeit bzw. die fehlende Effektivität einer Allergenkarrenz (s. Tab. 2) [3, 18].

Eine gute Wirksamkeit der SIT ist für die genannten Erkrankungen bei Kindern insbesondere für Pollenallergien und Insektengiftallergien, weniger für Milbenallergien und noch weniger für Schimmelpilzallergien belegt. Die Wertigkeit der verschiedenen Therapieelemente zur Behandlung von allergischen Erkrankungen stellt Abbildung 1 dar (modifiziert nach Niggemann B [19]).

### Kontraindikationen

Als Kontraindikationen gelten bei Kindern ein nur teilweise oder unkontrolliertes Asthma bronchiale ( $FEV_1 < 70\%$ ), schwere akute Autoimmunerkrankungen, Immundefizienz und akute Inflammationssyndrome, akute maligne Erkrankungen, Therapie mit  $\beta$ -Blockern und ACE-Hemmern und kardiovaskuläre Erkrankungen mit konsekutivem Risiko bei Epinephringabe (s. Tab. 3, Übersicht zur Indikation und Kontraindikation bei Ankermann T [3]). Die Sicherheit und Effektivität einer SIT konnte in mehreren klinischen Untersuchungen bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren gezeigt werden [10, 12]. Für kleinere Kinder liegen nur sehr wenige systematische Daten vor. Argumente, bei Kindern vor dem Alter von 3 Jahren keine SIT durchzuführen, sind zum Beispiel, (1) dass allergische Erkrankungen mit eindeutiger klinischer Korrelation zwischen Allergenexposition und klinischem Bild in dieser Altersgruppe seltener als bei älteren Kindern sind, (2) dass unter einer SIT vor dem Alter von 3 Jahren anaphylaktische Reaktionen ungleich schwerer zu erkennen sind und (3) dass bei der subkutanen Applikationsform (SCIT) die wiederholten Injektionen in diesem Alter eine größere Traumatisierung darstellen. Bei schweren Reaktionen, z.B. bei Reaktionen nach Insektenstichen mit schweren systemischen Reaktionen, und besonderer Exposition sind diese Bedenken bzw. potenzielle Risiken gegenüber den Vorteilen abzuwägen und im Einzelfall kann eine Therapie schon vor dem Alter von 3

### Voraussetzungen zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) mit Allergenen bei Kindern

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (Nachweis spezifischer IgE-Antikörper oder Haut-Prick-Test)
- Eindeutiger Zusammenhang der nachgewiesenen Sensibilisierung mit klinischer Symptomatik (in Einzelfällen auch eindeutiger Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und Ergebnis einer Provokation – nasal, konjunktival, bronchial – mit spezifischem Allergen)
- Unmöglichkeit einer adäquaten Allergenkarrenz
- Verfügbarkeit standardisierter bzw. qualitativ hochwertiger Allergenextrakte
- Ausreichende Compliance bzw. Therapieadhärenz zu erwarten
- Wirksamkeitsnachweis der SIT für die gegebene klinische Erkrankung mit dem zur Anwendung geplanten Präparat
- Bei subkutaner SIT (SCIT) Alter  $\geq 3$  Jahre\*
- Bei sublingualer SIT (SLIT) Alter  $\geq 4$  Jahre\*

\*siehe Text, Zulassung für das jeweilige Präparat beachten

Tab. 2: Voraussetzungen zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) mit Allergenen bei Kindern (modifiziert nach Kleine-Tebbe et al. 2009 [18]).

### Kontraindikationen für eine spezifische Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) mit Allergenen bei Kindern\*

- Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale mit einer  $FEV_1 < 70\%$  des Sollwertes trotz adäquater Pharmakotherapie
- Schwere akute Autoimmunerkrankungen
- Immundefizienz, erworben und angeboren
- Akute Inflammationssyndrome/Infektionen
- Maligne Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
- Therapie mit  $\beta$ -Blockern und ACE-Hemmern
- Kardiovaskuläre Erkrankungen mit konsekutivem Risiko bei Epinephringabe
- Unzureichende Compliance/Adhärenz
- Bei sublingualer Applikation (SLIT): Entzündungen der Mundhöhle mit schweren Symptomen
- Beginn einer SIT nicht in der Schwangerschaft

\* in Einzelfällen kann eine SIT bei sorgfältiger Abwägung potenzieller Risiken und Vorteile auch bei Vorliegen von den genannten Kontraindikationen möglich sein

Tab. 3: Kontraindikationen für eine spezifische Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) mit Allergenen bei Kindern (modifiziert nach Kleine-Tebbe et al. 2009 [18]).

Jahren begonnen werden. Für die sublinguale Gabe (SLIT) liegen methodisch gute Daten zu Untersuchungen ab dem Alter von 4 Jahren vor [24].

### Auswahl der Präparate

Ein Kriterium für die Indikationsstellung stellt der Wirksamkeitsnachweis der SIT für die gegebene klinische Er-

krankung mit dem zur Anwendung geplanten Präparat dar (s. Tab. 2). Als Kriterien für die Wirksamkeit werden ein verminderter Medikamentenverbrauch, Reduktion der Symptomlast und präventive Effekte (Verringerung von Neusensibilisierungen, Reduktion der Krankheitslast im Langzeitverlauf) gesehen [5, 8]. Für jedes einzelne Präparat sollte dies im Einzelfall geprüft werden. Eine echte Vergleichbar-

keit von verschiedenen Präparaten und somit auch Applikationswegen (sublingual, transmukosal, subkutan) ist aufgrund des Fehlens von methodisch korrekten Vergleichsuntersuchungen nicht möglich. Viele klinische Studien basieren auf einer Auswertung der Daten per Protokoll und nicht auf der heute für Therapiestudien als Standard geltenden intention-to-treat-Analyse [6]. Die vorhandenen klinischen Untersuchungen sind bei Kindern im Hinblick auf Patientenkollektive (Alter, Mono- oder Polysensibilisierung), Studiendesign, Verblindung (lokale Nebenwirkungen!), Dosis (auch kumulative Dosis), Allergene, Therapiedauer, Parameter zur Beurteilung der Symptomlast, verwendete objektive Messparameter (z.B. Provokation), Frequenz der Applikation so unterschiedlich, dass ein Vergleich der Präparate und Applikationswege nicht sicher möglich ist.

In der in Kürze zu erwartenden neuen Leitlinie zur SIT wird diesen Fakten Rechnung getragen und eine Bewertung und Auswahl des verwendeten Präparates zur SIT anhand der wissenschaftlichen Evidenz und individuellen Bedürfnisse des Patienten gefordert. Immer noch diskutiert werden Adhärenz und Compliance einer überwiegend außerhalb von Arzt-Patienten-Kontakten durchgeführten SIT (e.g. sublinguale SLIT bzw. transmukosale orale SIT). In einer kürzlich publizierten Real-Life-Studie aus den Niederlanden erreichten lediglich 7% der SLIT- und 27% der SCIT-Patienten die empfohlene Behandlungsdauer von 3 Jahren [17]. Zur Wirksamkeit der SLIT bei Asthma bronchiale sowie zur Verhinderung eines Etagenwechsels und von Neusensibilisierungen liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor.

### Allergienmischungen

Eine Mischung von verschiedenen Allergenen sollte vermieden werden. Eine „Gräsermischung“ stellt allerdings im allergologischen Sinne keine Mischung dar. Es handelt sich um homologe Allergene, d.h. verwandte Allergene mit ähnlicher Struktur, welche sehr häufig untereinander Kreuzreaktionen auslösen. Ein zuge-

## Aufklärung über Vor- und Nachteile der spezifischen Immuntherapie im Kindes- und Jugendalter

### Vorteile

- ✓ Einzige kausale Behandlung von Allergien.
- ✓ Besseres Ansprechen im Kindesalter zu erwarten.
- ✓ Bessere klinische Wirksamkeit verglichen mit der medikamentösen Therapie beim Heuschnupfen.
- ✓ Verbesserung der Lebensqualität.
- ✓ Vermeidung weiterer Sensibilisierungen möglich.
- ✓ Vermeidung des Etagenwechsels möglich.
- ✓ Die SCIT reduziert Asthmasymptome und den Bedarf an Asthamedikamenten.
- ✓ Nachhaltige Wirkung nach Beendigung der Therapie nachgewiesen.

### Nachteile

- ✗ Verstärkte Lokalreaktion möglich.
- ✗ Allergische Allgemeinreaktionen (Urtikaria, Asthma, Anaphylaxie) nicht auszuschließen.
- ✗ Zeitintensive Therapie.
- ✗ Wiederholte Injektionen oder tägliche Einnahme erforderlich.
- ✗ Keine Garantie für Therapieerfolg.
- ✗ Neusensibilisierungen und Etagenwechsel nicht immer vermeidbar.
- ✗ Häufig weiterhin Erfordernis einer begleitenden Pharmakotherapie.

Tab. 4: Aufklärung über Vor- und Nachteile der spezifischen Immuntherapie (modifiziert nach Fischer PJ und Friedrichs F [13]).

lassenes Produkt, das zur Hälfte aus einer Gräserpollenmischung und zur Hälfte aus einer Baumpollenmischung besteht, beinhaltet dagegen eine Mischung zweier kaum kreuzreagierender, nicht homologer Allergene. Der Majorallergengehalt der Gräser bzw. der Frühblüher beträgt in diesem Fall 50% der üblichen Einzeldosis. Dies kann unter Umständen zur Unterdosierung der einzelnen Allergenteile führen, besonders wenn in der Pollensaison eine weitere Reduktion der Injektionsmenge erforderlich wird.

Eine besondere Herausforderung ist die SIT bei polyallergischen (gemeint sind nicht polysensibilisierte) Patienten. Zur Erreichung einer möglichst hohen kumulativen Dosis sollte soweit möglich auf die Mischung unterschiedlicher Allergengruppen verzichtet werden [14]. Die Therapieallergene-Verordnung (TAV) begrenzt zudem die Möglichkeiten der Verordnung einer SIT mit mehreren Allergenen [11] und schließt bereits jetzt die individuelle Verordnung von Mischungen, welche Süßgräser, frühblühende Bäume, Hausstaubmilben, Bienen- und Wespengift enthalten, aus (siehe Beitrag

von Friedrichs F auf S. 28). Häufig kommen daher sogenannte parallele Hyposensibilisierungsbehandlungen zum Einsatz, d.h. Injektionen an beiden Armen am selben Tag. Die geltende Leitlinie empfiehlt zwischen der ersten und zweiten Injektion einen Abstand von 15 Minuten. Nach der zweiten Injektion muss der Patient weitere 30 Minuten im Aufsichtsbereich des Arztes bleiben [18].

Perenniale und saisonale Allergene sollten auch aufgrund pharmazeutischer Inkompatibilitäten niemals in einer Spritze gemischt werden!

### Aspekte der praktischen Durchführung der spezifischen Immuntherapie (SIT)

Die Indikationsstellung und Durchführung einer spezifischen Immuntherapie setzt allergologische Kenntnisse und Erfahrungen sowie Kenntnisse über allergologische und anaphylaktische Notfallsituationen und das Vorhalten einer Ausrüstung zur Behandlung solcher Reaktionen voraus (Übersicht zu potenziellen Nebenwirkungen der SIT bei Urbanek R

[23], Übersicht zur praktischen Durchführung bei Fischer PJ [13]).

Eine SIT soll erst nach ausführlicher Beratung der Eltern und des Patienten unter Berücksichtigung der Behandlungsalternativen und der möglichen Vor- und Nachteile erfolgen (s. Tab. 4). Ein schriftliches Einverständnis der Erziehungsberechtigten oder des Jugendlichen ist nicht erforderlich. Die erfolgte Aufklärung sollte aber in der Patientendokumentation festgehalten werden [4]. Hilfreich sind schriftliche Anweisungen, in denen diese Aspekte nochmals erläutert werden. Einschränkungen sportlicher Betätigung am Tag der Injektion bei der SCIT, Vorgehen bei Impfungen und Infekten u.a. sollten den Patienten und deren Eltern in adäquater Form mündlich und schriftlich dargelegt werden. Non-Compliance ist ein großes Problem in der Durchführung der SIT. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die mehrjährige Kooperation des informierten Patienten.

## SCIT

Den prinzipiellen Ablauf der Kurzzeittherapie, der präseasonalen und der ganzjährigen (perennialen) Therapieform zeigt Tab. 5. Alle drei Therapieformen konnten Therapieeffekte zeigen. Direkte Vergleichsdaten liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor. Jedoch zeigt aufgrund der höheren kumulativen Gesamtdosis

die ganzjährige Therapie wohl die besten Langzeitergebnisse [18]. Ganzjährig vorkommende Allergene sollten perennial verabreicht werden.

Die SCIT wird mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen, die auch bei stark reagierenden Patienten erfahrungsgemäß zu keiner allergischen Reaktion führt. Unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit wird dann sukzessive auf die sogenannte Erhaltungsdosis gesteigert. Üblicherweise erfolgen die Injektionen nach dem Standardschema in der Steigerungsphase in wöchentlichen Abständen. Bei den Allergoiden ist die Erhaltungsdosis mit 4 bis 7 Injektionen, d.h. in 3 bis 6 Wochen erreicht, bei unmodifizierten Allergenen nach dem konventionellen Standardschema in drei bis vier Monaten. Soll die Erhaltungsdosis schneller erreicht werden, können verkürzte Schemata (Cluster-, Rush-, Ultrarush-Schema) verwendet werden, bei denen die Injektionen in engeren Abständen bis zu mehrmals täglich verabreicht werden. Allerdings ist jeweils darauf zu achten, ob für Kinder und Jugendliche hierfür eine Zulassung vorliegt.

Bei der Kurzzeittherapie ist mit Erreichen der Erhaltungsdosis die Behandlung für die jeweilige Saison beendet. Bei der präseasonalen und der ganzjährigen Therapie wird die Behandlung mit der Erhaltungsdosis bzw. der individuell tolerierten Höchstdosis fortgeführt (Fortset-

zungsbehandlung). Bei den meisten Patienten kann die Allergendosis bis auf die vom Hersteller empfohlene Erhaltungsdosis gesteigert werden. Treten nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf, wird die höchste noch tolerierte Dosis weitergespritzt.

Vor jeder Injektion wird der Patient befragt [18]:

- Bestehen aktuelle allergische oder andere relevante Beschwerden wie Fieber, reduziertes Allgemeinbefinden o.ä.? Insbesondere Asthmatiker sollten gezielt nach Atemwegsbeschwerden gefragt werden, da bei instabilem oder unzureichend behandeltem Asthma das Risiko einer Allgemeinreaktion steigt.
- Werden Medikamente neu oder in veränderter Dosierung genommen?
- Wurde eine Schutzimpfung vorgenommen?
- Wie wurde die letzte Injektion vertragen?

Diese Fragen können bereits bei der Patientenmeldung von der Medizinischen Fachangestellten (MFA) bzw. vom Klinikpersonal gestellt werden. Auch das Injektionsintervall kann vorab von der MFA überprüft werden, da bei Überschreiten evtl. eine Dosisreduktion erforderlich wird. Der Arzt sollte sich jedoch vor der Injektion ein eigenes Bild vom Zustand des Patienten machen und im Bedarfsfall den Patienten untersuchen und entscheiden, ob die Allergeninjektion verschoben werden muss. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte bei vermuteter unzureichender Asthmakontrolle eine Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie) erfolgen. Alternativ kommt eine Peak-Flow-Messung in Betracht, deren Ergebnisse jedoch weniger sensitiv sind und sehr vom verwendeten Gerät abhängen. Ein unkontrolliertes Asthma ist eine Kontraindikation für eine SIT (s.o.).

## Injektionstechnik

Die Allergeninjektion stellt eine ärztliche Tätigkeit dar und darf nicht delegiert werden [13]. Vor der Injektion sollten noch einmal die eindeutige Zuordnung des Präparates zum Patienten

### Therapieformen bei SCIT

#### Kurzzeittherapie

4 bis 7 Injektionen vor Beginn der saisonalen Beschwerden.

#### Präseasonale Therapie

Beginn der Therapie rechtzeitig vor der Pollensaison, wöchentliche Injektionen während der Steigerungsphase, monatliche Injektionen mit der Erhaltungsdosis bis zum Beginn der Pollensaison.

#### Ganzjährige (perenniale) Therapie

Bis zu 16 wöchentliche Injektionen während der Steigerungsphase, dann monatliche Injektionen mit der Erhaltungsdosis. Bei saisonalen Allergenen wird je nach Symptomen des Patienten und der Fachinformation des Herstellers ggf. die Erhaltungsdosis während der Beschwerdesaison reduziert.

Tab. 5: Therapieformen bei SCIT (modifiziert nach Fischer PJ und Friedrichs F [13]).

und die korrekte Dosis überprüft werden. Es wird eine 1-ml-Spritze mit Feingraduierung bis 0,01 ml mit einer Injektionsnadel Größe 14–18 mit kurzem Anschliff, Länge mindestens 25 mm, verwendet. Die Nadel sollte nach dem Aufziehen der Therapielösung gewechselt werden, um Lokalreaktionen zu vermindern. Die Injektion erfolgt vorzugsweise ca. handbreit über dem Olekranon an der Streckseite des Oberarms streng subkutan in eine abgehobene Hautfalte in einem Winkel von 45°, bei ausgeprägtem Unterhautfettgewebe müssen ein steilerer Winkel und eine ausreichend lange Nadel gewählt werden (s. Abb. 2). Zuvor wird aspiriert, bei einem Injektionsvolumen von 1 ml evtl. ein zweites Mal. Eine zu oberflächliche Injektion kann zu vermehrten Lokalreaktionen, eine zu tiefe Injektion zu einem zu schnellen Abfluten des Allergens mit unerwünschten Allgemeinreaktionen führen.

Nach der Injektion und dem Entfernen der Nadel sollte der Stichkanal kurze Zeit mit einem Tupfer komprimiert werden, um den Rückstrom von Allergenlösung zu vermeiden. Wird nur ein Allergenextrakt verwendet, ist es üblich, bei jeder Injektion den Arm zu wechseln, um einer Granulombildung am Injektionsort vorzubeugen. Prinzipiell können SCIT und SLIT auch kombiniert werden [22].

**Dokumentation**

Das Präparat, die Allergendosis, der Injektionsort und die Injektionszeit werden auf Dokumentationsbögen oder in der Praxissoftware dokumentiert.

**Nachbeobachtung**

Nach der Injektion muss der Patient noch mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle bleiben, bei zwei Injektionen auch nochmals 30 Minuten nach der zweiten. Der Patient soll instruiert werden, alle auf eine allergische Reaktion verdächtigen Symptome dem Praxispersonal zu melden. Nach der Beobachtungszeit wird die Injektionsstelle kontrolliert und die Verträglichkeit dokumentiert. Dies kann durch eine erfahrene MFA geschehen [18].

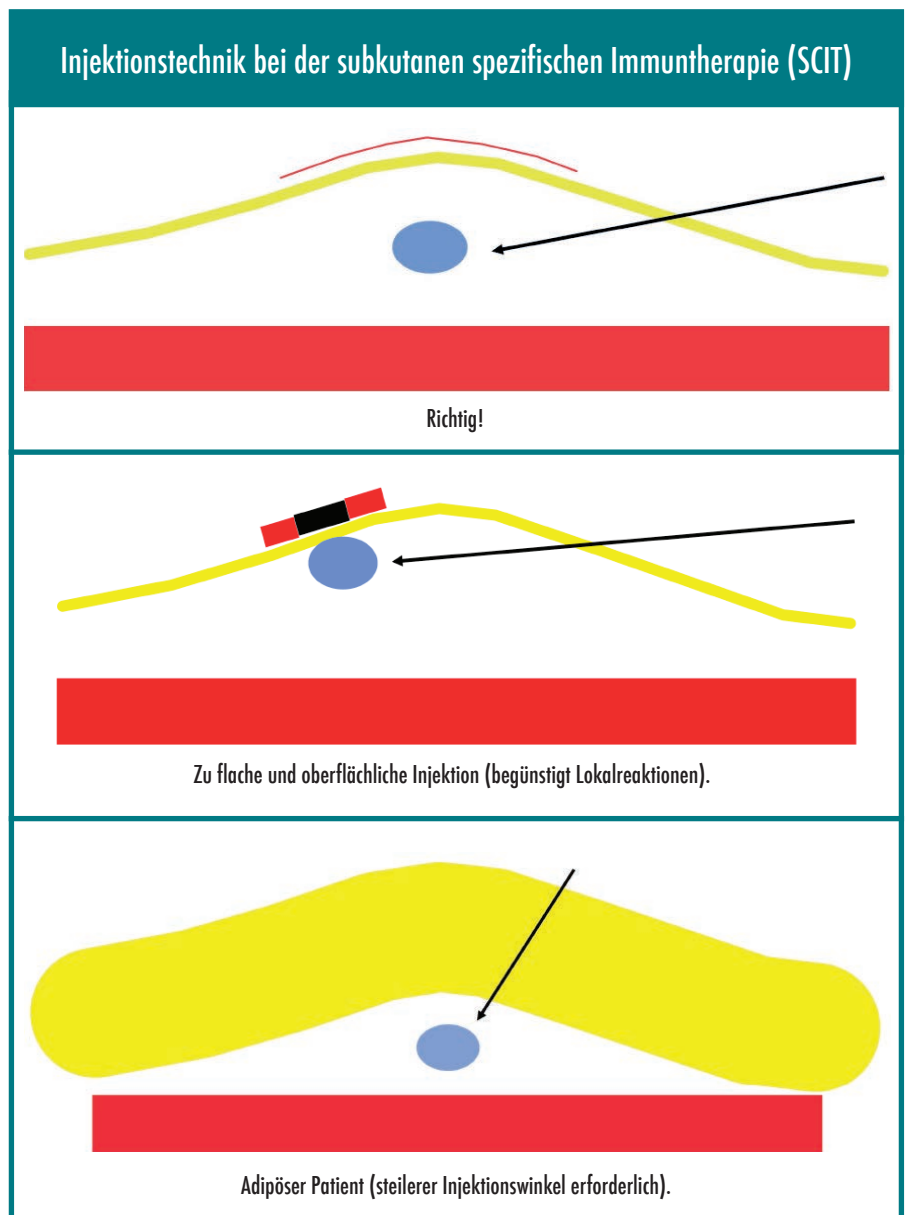


Abb. 2: Injektionstechnik bei der subkutanen spezifischen Immuntherapie (SCIT). Grafik: Prof. B. Niggemann

**Verhalten am Tag der Injektion**

Kurz vor der Injektion und für den Rest des Tages sind Augmentationsfaktoren für allergische Reaktionen (z.B. starke körperliche Anstrengung, Saunabesuch, Alkoholgenuß) zu vermeiden. Jugendliche ab 14 Jahren erscheinen nicht selten alleine zur SCIT. Dies sollte mit den Eltern abgesprochen sein. Viele Faktoren (Stadt- oder Landumgebung, Entfernung zur Wohnung, Reife, Verfügbarkeit eines Mobil-Telefons usw.) sind bei dieser Ent-

scheidung zu beachten. Jüngere Kinder sollten von einem Erwachsenen begleitet werden [18].

**Verhalten bei Flaschenwechsel, Infekten und verlängerten Injektionsintervallen**

Die Empfehlungen in den Fachinformationen zur evtl. Dosisreduktion bei Verwendung einer neuen Flasche in der Erhaltungsphase, beim Überschreiten der Injektionsintervalle, bei Pollen-SCIT

während der Pollenzeit und bei Infekten sind für die einzelnen Präparate unterschiedlich. Bei vielen Präparaten ist eine Dosisreduktion zu Beginn einer neuen Flasche nicht erforderlich. Bei einer SCIT mit Pollenallergen kann bei Patienten ohne allergische Symptome die Allergendosis in der Pollenzeit unverändert belassen werden, wenn der Patient die SCIT gut toleriert. Bei leichten Infekten ohne Fieber und unbeeinträchtigtem Allgemeinbefinden können die Injektionen im gewohnten Abstand verabreicht werden. Nach akuten fieberhaften Infektionen sollte die nächste Injektion frühestens eine Woche nach Gesundung des Kindes erfolgen [13,18].

## SLIT

Die meisten Präparate für die sublinguale Immuntherapie (SLIT) werden täglich und ganzjährig verabreicht. Ein Hersteller empfiehlt eine prä-/cosaisonale Behandlung: Die Behandlung beginnt 4 Monate vor der Saison und wird nach Ende der Pollensaison beendet.

Die erste Dosis wird bei den Hochdosispräparaten immer unter ärztlicher Kontrolle einschließlich 30 Minuten Nachbeobachtungszeit verabreicht. Bei der einen Gras-Tablette wird sofort mit der Erhaltungsdosis begonnen, bei der anderen erfolgt die Aufdosierung über drei Tage. Für die Tropfenpräparate existieren unterschiedliche Aufdosierungsschemata. Bereits die zweite Dosis kann bei guter Verträglichkeit zu Hause gegeben werden. Tropfenpräparate bieten die Möglichkeit, bei problematischer Verträglichkeit eine niedrigere Erhaltungsdosis als die empfohlene zu wählen.

Die Tablette bzw. die Tropfen werden möglichst nüchtern und jeweils zur gleichen Tageszeit unter die Zunge gegeben und sollen dort für möglichst für 2–3 Minuten verbleiben, bevor der Speichel hinuntergeschluckt wird. Innerhalb der ersten 5 Minuten nach Verabreichung soll der Patient nicht trinken oder Zähne putzen. Bei Auffälligkeiten muss der Arzt kontaktiert werden. Bei fieberhaften Erkrankungen, akuten Entzündungen oder Verletzungen der Mund- oder Rachen-

schleimhaut, größeren chirurgischen Eingriffen der Mundhöhle und Asthmaexazerbationen sollte die Einnahme unter Berücksichtigung der Gebrauchsinformation unterbrochen werden [2]. Nach einer Einnahmepause von mehr als 7–14 Tagen sollte die Dosis je nach Fachinformation reduziert werden.

## Antihistaminikum vor SIT

Bei Patienten mit lokalen oder systemischen Nebenwirkungen im Rahmen einer SIT stellt sich die Frage, ob diese unerwünschten Reaktionen durch vorherige Gabe eines Antihistaminikums verhindert oder zumindest abgeschwächt werden können. Die Wirksamkeit der SIT wird durch die Einnahme eines Antihistaminikums nicht beeinträchtigt.

- Gegen eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum spricht, dass hierdurch frühe Symptome als Hinweis auf eine systemische Reaktion maskiert werden könnten.
- Für die Gabe bei ausgewählten Patienten spricht, dass hierdurch die Häufigkeit schwerer systemischer Reaktionen vermindert und bei mehr Patienten die Allergenmenge bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis gesteigert werden kann [10, 21].

Die derzeit noch gültige Leitlinie kommt daher zum Schluss: „Bei uner-

wünschten Begleitreaktionen ist eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum möglich. Systemische Reaktionen sind trotz dieser Prämedikation nicht ausgeschlossen.“ [18]

## Schutzimpfungen unter SIT

Der Abstand zwischen Allergen-Injektion und einer planbaren Schutzimpfung sollte mindestens eine Woche betragen. Planbare Schutzimpfungen sollten daher in der Erhaltungsphase der SCIT in der Mitte zwischen zwei vierwöchentlich durchgeführten Allergen-Injektionen durchgeführt werden. Sofort notwendige Schutzimpfungen wie Tetanus nach Verletzungen können und sollen jederzeit verabreicht werden. Dies dürfte allerdings bei nach STIKO regulär durchgeimpften Kindern und Jugendlichen nur selten erforderlich werden. Bei der SLIT kann die Impfung in der Regel ohne Unterbrechung der Behandlung durchgeführt werden (Fachinformation beachten).

## Dauer der Therapie

Die empfohlene Therapiedauer bei einer SIT mit Inhalationsallergenen beträgt drei bis fünf Jahre [18]. Die Beurteilung des Therapieerfolges kann nur anhand klinischer Parameter wie Besserung der Symptome bzw. der Lungenfunktion sowie Reduktion des Medikamentenverbrauchs erfolgen, verwertbare immunologische Parameter hierfür sind nicht vor-

### Wie lange bei Inhalationsallergie hyposensibilisieren?

#### Nach zwei Jahren kein Effekt

- Diagnose überprüfen, nochmalige Diagnostik erwägen.
- Neue oder veränderte Allergenbelastung in Betracht ziehen.
- Bei eindeutiger Diagnose und guter Adhärenz Therapie abbrechen.

#### Nach drei Jahren guter Therapieerfolg

- Nach Aufbrauchen der Packung Therapie beenden.

#### Nach drei Jahren Symptombesserung, aber noch störende Restsymptomatik

- SIT fortsetzen, evtl. Frequenz oder Dosis ändern.

Tab. 6: Wie lange bei Inhalationsallergie hyposensibilisieren? (modifiziert nach Fischer PJ und Friedrichs F [13])

handen. Auch Pricktest und sIgE bleiben bei Therapieende bei den meisten Patienten positiv („immunologische Narbe“). Eine Studie bei Kindern mit Asthma, die eine Hausstaubmilben-SCIT über drei bzw. fünf Jahre erhielten, fand drei Jahre nach Therapieende bis auf eine leicht erhöhte FEV<sub>1</sub> in der fünf Jahre behandelten Gruppe keine signifikanten Unterschiede im Therapieerfolg [22]. Wird eine SIT mit einer Mischung nicht homologer Allergene in einer Spritze (z.B. 50% Gräser- und 50% Birkenpollen) durchgeführt, muss in der Regel länger als drei Jahren therapiert werden. In der Praxis hat sich das in Tabelle 6 dargestellte Vorgehen bewährt.

### Zusammenfassung

Eine Indikation für eine SIT besteht bei Kindern mit allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und bei der Insektengiftallergie mit systemischen Reaktionen nach Stichen durch

Hymenoptera. Voraussetzungen sind die Sicherung einer IgE-vermittelten Sensibilisierung, die Sicherung der klinischen Relevanz des Allergens, die Unmöglichkeit oder Unwirksamkeit der Allergen-karenz, die Verfügbarkeit eines gut untersuchten Präparates und die Sicherung einer ausreichenden Therapieadhärenz insbesondere bei der SLIT über den mehrere Jahre dauernden Therapiezeitraum. Zur Wirksamkeit der SLIT bei Asthma bronchiale sowie zur Verhinderung eines Etagenwechsel und von Neusensibilisierungen liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor. Kontraindikationen sind ein instabiles, schweres bzw. unkontrolliertes Asthma bronchiale und Erkrankungen, die zu unvorhergesehenen Effekten einer SIT führen können sowie Medikamente oder Bedingungen, die die Notfalltherapie von Komplikationen einer SIT abschwächen können. Die Durchführung sollte durch Ärzte mit allergologischen Kenntnissen erfolgen.

### Interessenkonflikt

Tobias Ankermann hat Referentenhonorare für Vorträge und Fortbildungen von Allergopharma, Bencard, InfectoPharm, HAL-Allergie, Novartis und ThermoFischer Scientific erhalten. Peter J. Fischer hat Referentenhonorare von Allergopharma und Novartis sowie Reisekostenzuschüsse von Novartis erhalten.

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

*Dr. med. Peter J. Fischer  
Kinder- und Jugendarzt, Allergologie ·  
Kinderpneumologie · Umweltmedizin  
Mühlberg 11  
73525 Schwäbisch Gmünd  
E-Mail: Peter.J.Fischer@t-online.de*

### Literatur

- [1] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM (2010) Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001186
- [2] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al. (2006) Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 61 Suppl 82: 1–20
- [3] Ankermann T (2013) Spezifische Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) im Kindesalter. Indikationen und Kontraindikationen. *Monatsschr Kinderheilkd* 161: 601–607
- [4] Ärzteschaft ADD (2007) Stellungnahme der AkdÄ zur allergenspezifischen Immuntherapie. *Dtsch Arztebl Int* 104: A3355–A3356
- [5] Bousquet J, Schunemann HJ, Bousquet PJ et al. (2011) How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA(2) LEN statement. *Allergy* 66: 765–774
- [6] Brehler R, Klimek L, Kopp MV et al. (2013) Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int* 110: 148–158
- [7] Bufe A, Roberts G (2011) Specific immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 41: 1256–1262
- [8] Calderon MA, Gerth Van Wijk R, Eichler I et al. (2012) Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol* 23: 300–306
- [9] Compalati E, Rogkakou A, Passalacqua G et al. (2012) Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12: 427–433
- [10] Cox L, Nelson H, Lockey R et al. (2011) Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 127: S1–S5
- [11] Englert L, May S, Kaul S et al. (2012) [The therapy allergens ordinance („Therapieallergene-Verordnung“). Background and effects]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55: 351–357
- [12] Finegold I (2007) Immunotherapy: when to initiate treatment in children. *Allergy Asthma Proc* 28: 698–705
- [13] Fischer PJ, Friedrichs F (2013) Praktische Durchführung der Hyposensibilisierung. *Monatsschr Kinderheilkd* 161: 608–615
- [14] Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ et al. (2006) Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 117: 319–325
- [15] Henzgen M, Vieths S, Reese I et al. (2005) Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen. *Allergo J* 14: 48–59
- [16] Holbrook Curtis H (1900) The immunizing cure of hay-fever. *Medical News* 77: 16–18
- [17] Kiel MA, Roder E, Gerth Van Wijk R et al. (2013) Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 132: 353–360 e352
- [18] Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C et al. (2009) 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* 18: 508–537
- [19] Niggemann B, Friedrichs F (2000) Praktische Aspekte der Hyposensibilisierungsbehandlung im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 375–382
- [20] Noon L (1911) Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet* 177: 1572–1573
- [21] Ohashi Y, Nakai Y, Murata K (2006) Effect of pre-treatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96: 600–605
- [22] Stelmach I, Sobocinska A, Majak P et al. (2012) Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 109: 274–278
- [23] Urbanek R, Heinzmann A (2013) Allergenspezifische Immuntherapie/Hyposensibilisierung. Mögliche Nebenwirkung und ihre Behandlung. *Monatsschr Kinderheilkd* 161: 621–625
- [24] Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A et al. (2012) High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 130: 886–893 e885

# Was passiert bei der SIT im Immunsystem?

Albrecht Bufe, Ruhr-Universität Bochum

## Einleitung

Klassische Impfungen zur Verhütung von Infektionskrankheiten stellen die erste Begegnung des Immunsystems mit dem jeweiligen Antigen dar, gegen das immunisiert und geschützt werden soll. Im Unterschied dazu besteht die Erkrankung vor einer spezifischen Immuntherapie mit Allergenen schon, eine Immunisierung, sprich Sensibilisierung hat bereits stattgefunden. Die spezifische Immuntherapie will damit eine Toleranzreaktion des Immunsystems wieder herstellen.

Die Jahrzehnte lange Erfahrung zeigt, dass eine solche Toleranz gegenüber den Auslösern einer Allergie nur durch regelmäßige und hoch dosierte Exposition des Immunsystems mit dem jeweils spezifischen Antigen/Allergen zustande kommt, gegen welches eine Sensibilisierung besteht. Dabei scheinen zusätzlich zu den Allergenen Adjuvantien erforderlich zu sein, um die Immunreaktion in Richtung Toleranz beeinflussen und verstärken zu können.

## Was ist die SIT?

Bei der SIT werden in der Regel Extrakte als Gemische aus Allergenquellen verwendet. Diese werden vorher anhand von Referenzextrakten auf die allergene Aktivität standardisiert und gegebenenfalls chemisch modifiziert. Mittlerweile können auch einzeln gereinigte Allergene zur Therapie verwendet werden.

Die Substanzen werden dem Immun-

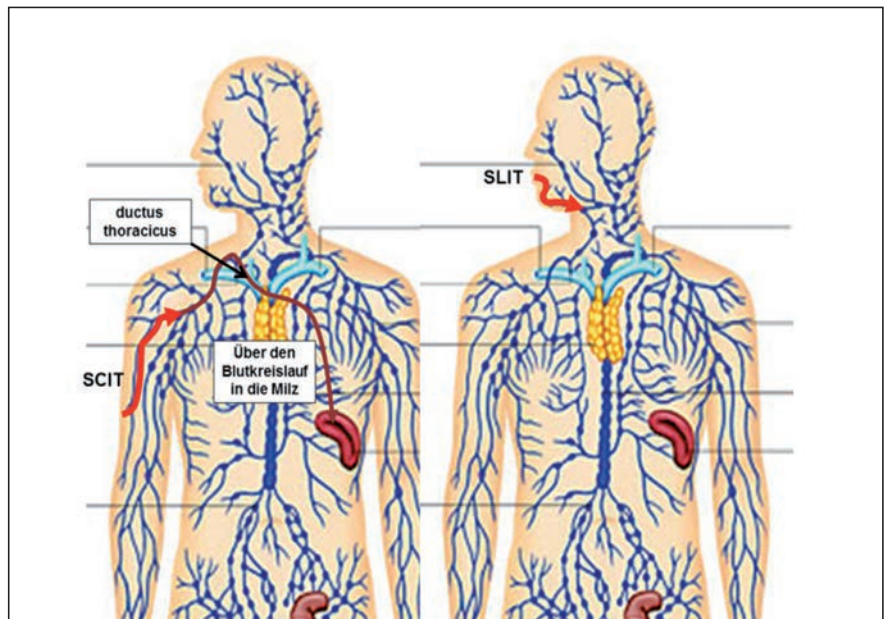


Abb. 1

system entweder über die Subkutis (SCIT) oder über die Schleimhaut (SLIT) präsentiert (Abb. 1).

Die Allergenextrakte diffundieren zunächst in das lokale Gewebe und werden dort von verschiedenen Zellen erkannt und teilweise aufgenommen [1]. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion hängt von der Dosis und der Zusammensetzung der Extrakte ab, insbesondere wenn es sich um Depot-Präparate handelt, die nur langsam in der Subkutis freigesetzt werden [2]. Normalerweise findet man die Allergene nach der Aufnahme in den lokalen Lymphknoten wieder. Das sind für den Oberarm die axillären LK und die Milz, für die Mundschleimhaut die sub-

mandibulären und die parabranchialen LK [3]. Die Allergene kommen auf zwei Wegen dorthin:

1) Sie werden beim sensibilisierten Patienten an freie IgE- oder IgG-Antikörper gebunden. Die so gebildeten Komplexe aus Allergen und IgE/IgG (Antikörper-Allergenkomplexe) binden über das Fc-Fragment eines Antikörpers an die jeweiligen Rezeptoren: die IgE-Allergenkomplexe an die hochaffinen IgE-Rezeptoren auf Mastzellen, auf Eosinophilen und auf lokalen dendritischen Zellen (z. B. Langerhans-Zellen) [4]; die IgG-Allergenkomplexe an Fc- $\gamma$ -Rezeptor tragende Zellen [5], das sind vor allem DCs und ortständige Makrophagen.

Es werden blockierende IgG-Antikörper mit Spezifität für Allergene gebildet.

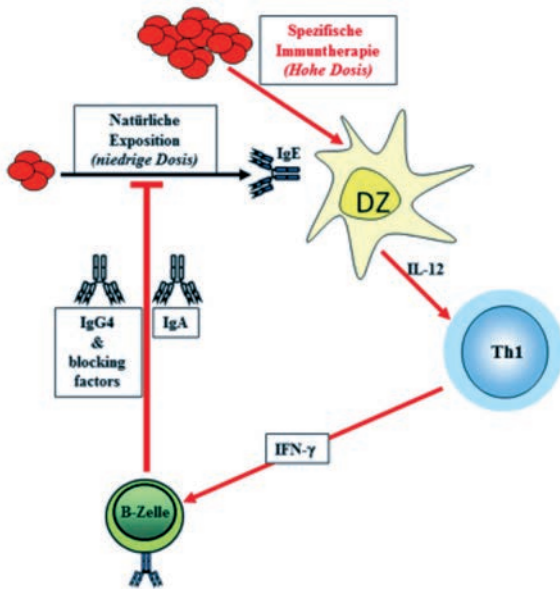


Abb. 2

Adjuvanzien in den Extrakten verstärken den Effekt der Aktivierung.

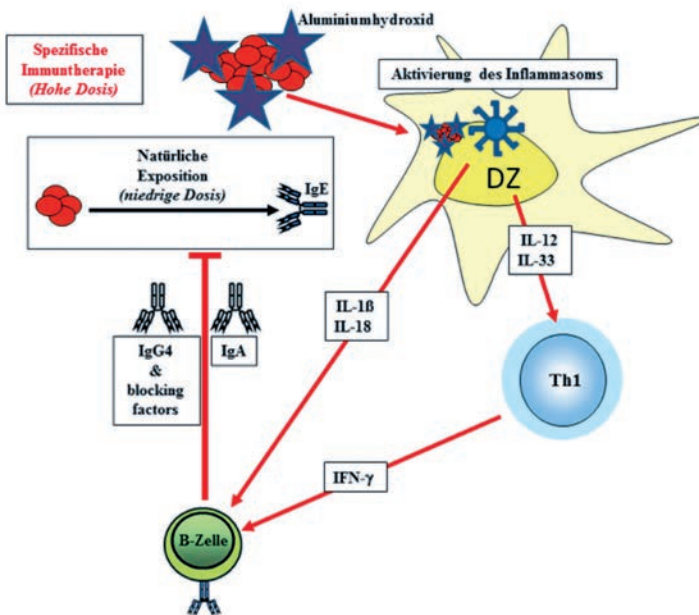


Abb. 3

Von den IgE-Allergenkomplexen weiß man, dass sie von den DCs phagozytiert und dann intrazellulär in die LK transportiert werden.

2) Die Proteine wandern gelöst oder als Komplexe durch die afferenten Lymphgefäße direkt in den LK, um dort von den DCs oder B-Zellen aufgenommen zu werden. Es konnte gezeigt werden, dass auch lokal in der Schleimhaut Allergen-spezifische B-Zellen existieren, die dort IgE produzieren [6].

Die Allergendosis, die über die Extrakte zu den DCs und den LK kommt, ist um ein Vielfaches höher als bei der normalen Allergenexposition. Es wird vermutet, dass dieser Umstand einerseits sicherstellt, dass auch genug Allergen in die LK kommt, um eine Aktivierung der jeweiligen Zellen im Sinne einer Boostierung auszulösen. Andererseits konnte gezeigt werden, dass die hohe Dosis Antigen eher eine Immuntoleranz denn eine Verstärkung der Hyperreagibilität herbeiführt [7]. Werden die Allergene direkt in den LK appliziert, kann der schützende Mechanismus der Immuntherapie auch mit wesentlich geringeren Mengen an Antigen erreicht werden [8]. Dies spricht dafür, dass der Transport aus der Peripherie in die LK von entscheidender Bedeutung ist.

### Wie wirkt die SIT?

Mehrere Mechanismen werden diskutiert, die erklären sollen, wie die spezifische Immuntherapie eine Toleranzinduktion erreicht:

**Es werden blockierende IgG-Antikörper mit Spezifität für Allergene gebildet.**

Die Spezifitäten der Antikörper sind teilweise neu für den Patienten, teilweise werden vorhandene Allergen-spezifische B-Zellen reaktiviert [9]. Die so produzierten IgG-Antikörper enthalten eine Fraktion, die in der Lage ist, die Bindung der immer wieder neu entstehenden IgE-Allergenkomplexe an ihrer Bindung an die B-Zellen und DCs zu hindern [5]. Diese Antikörper werden als blockierende Antikörper bezeichnet und lassen sich in

standardisierten Assays nachweisen [10]. Der Anstieg dieser blockierenden Antikörper korreliert teilweise mit dem Erfolg der Therapie. Dies trifft nicht zu, wenn die gesamte Fraktion der IgG- und IgG<sub>4</sub>-Antikörper bestimmt und mit dem klinischen Erfolg korreliert wird. Der Anstieg der IgG-Antikörper ist vor allem Ausdruck für die Re-Immunsierung durch den Extrakt und für die Tatsache, dass ausreichend Allergen gegeben wurde.

**Adjuvantien in den Extrakten verstärken den Effekt der Aktivierung** der DCs und damit die Produktion der IgG-Antikörper. Mittlerweile weiß man, dass das häufig verwendete Aluminiumhydroxid in den Zellen durch Aktivierung des Inflammasoms in den Zellen wirkt und somit direkt oder indirekt zur B-Zell-Aktivierung beiträgt [11].

**Lokal werden Botenstoffe freigesetzt, die anti-inflammatorisch wirken.**

Die Aktivierung der lokalen DCs durch das Allergenextrakt kann zur Freisetzung von Zytokinen und Mediatoren führen [12]. Durch die Allergenextrakte werden die DCs getriggert, insbesondere IL-10 und TGF-β freizusetzen. Beide Zytokine können lokal anti-inflammatorisch wirken und die Proliferation von T-Zellen inhibieren. Gleichzeitig trägt die Produktion von IL-10 zur Verstärkung der oben beschriebenen IgG- im Verhältnis zur IgE-Antikörper-Produktion durch die B-Zellen bei. Bei der Gabe von Allergenextrakten beobachtet man im Allgemeinen erst den Anstieg der IgE-Fraktion, die dann im Laufe der Zeit langsam wieder abnimmt [4]. Der Anstieg der IgG-Fraktion bleibt konstant, kann aber nach Absetzen der Therapie wieder abfallen. Bei Gabe von reinen Allergenen ohne weitere Zusätze steigt die IgE-Fraktion interessanterweise während der Therapie nicht an [13].

**Die lokalen Entzündungszellen werden inhibiert.**

Die lokal freigesetzten Zytokine tragen neben der Reduktion der lokalen T-Zell-Antwort auch zur Abschwächung der Aktivität von lokalen Mastzellen und andere Effektorzellen wie Eosinophilen bei [4].

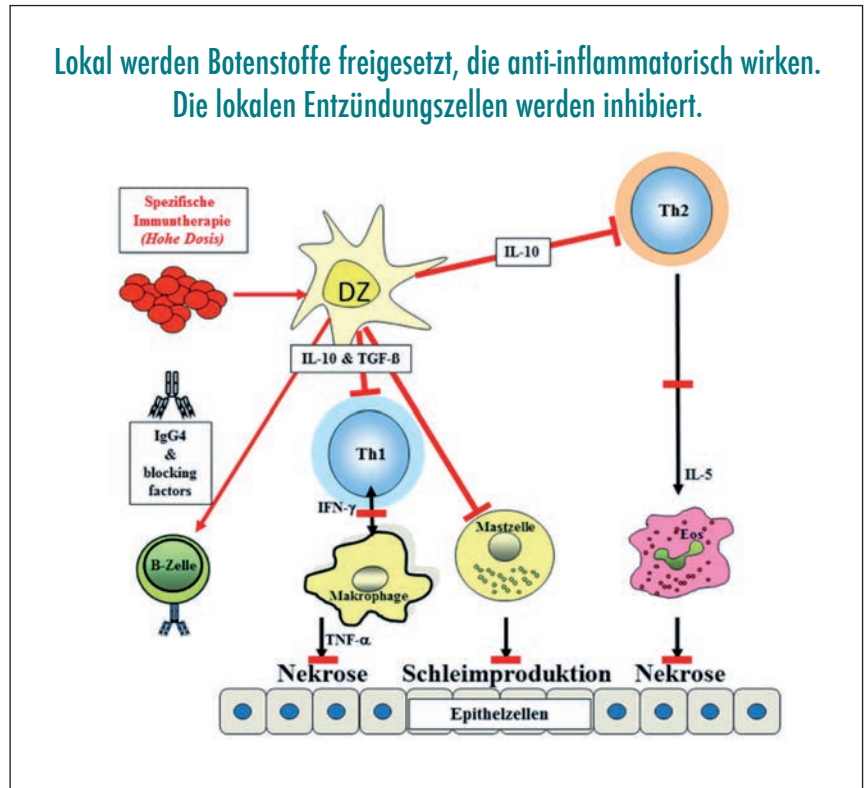


Abb. 4

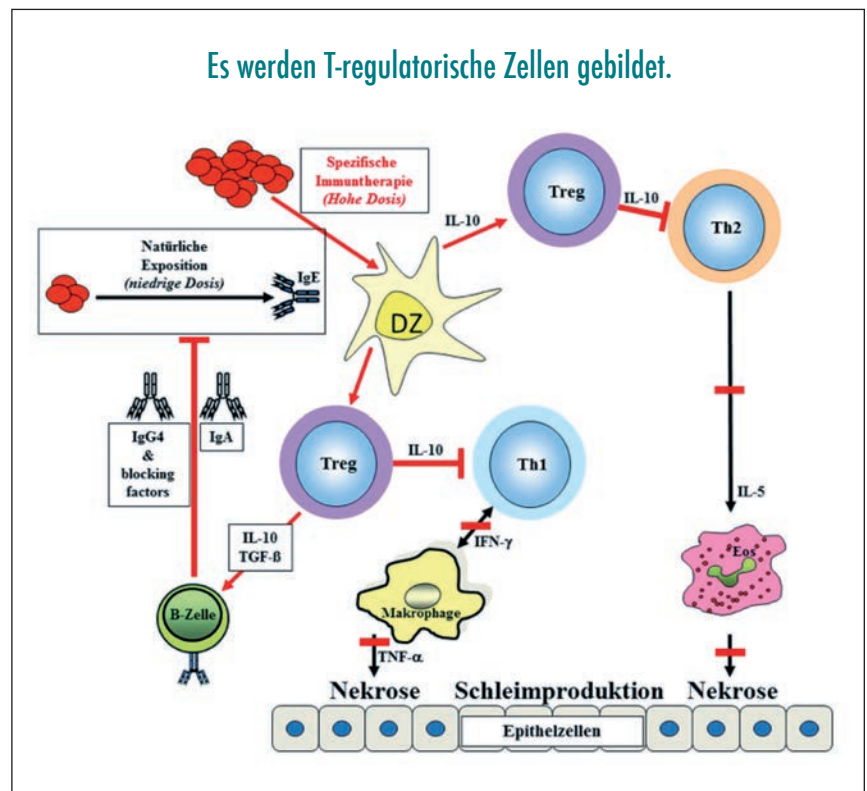


Abb. 5

Dabei ist unklar, ob dies auf direkte Einwirkung durch die Mediatoren oder indirekt durch die allgemeine Abschwächung der lokalen Entzündungsreaktion zustande kommt.

**Es werden T-regulatorische Zellen gebildet.**

Langfristig kann die SIT durch stete Gabe der Allergene zur Aktivierung der T-regulatorischen Zellen (Tregs) beitragen [14]. Die in den Lymphknoten gebildeten und induzierbaren Tregs (iTregs) wandern zurück in die Schleimhaut und sorgen durch Freisetzung von IL-10 und TGF-β für die Abschwächung der lokalen Entzündung. Diese Effekte sind erst nach sechs Monaten Therapie zu messen, konnten aber bisher nicht konsistent in allen Studien bestätigt werden.

**Die Affinität der IgE-Antikörper soll während der SIT abnehmen.**

Einige Studien weisen darauf hin, dass die Affinität der Interaktion von IgE-Antikörpern mit ihren Rezeptoren während der SIT abnimmt [10]. Dadurch kann es mittelfristig ebenfalls zu einer Abnahme der Allergenität einer auslösenden Substanz kommen.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die SIT nicht als eine symptomatische Behandlung, sondern als kausale Therapie zu verstehen ist, weil sie die Immunreaktion der Patienten modifiziert und dafür sorgt, dass diese Modifikationen weit über das Ende der Therapie im Sinne einer Vakzination bestehen bleiben können. Die entsprechenden immunologischen Effekte können teilweise bereits sehr früh (einige Tage bis Wochen nach Beginn) gemessen werden.

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe  
 Experimentelle Pneumologie  
 Ruhr-Universität Bochum  
 Bergmannsheil Universitätsklinik  
 Bürkle-de-la-Camp Platz 1  
 44789 Bochum  
 E-Mail: albrecht.bufe@rub.de  
 www.ruhr-uni-bochum.de/homeexpneu

Literatur

[1] Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, Mistrello G, Cononica GW. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 122–129.

[2] Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, Canonica GW, Passalacqua G. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 197–202.

[3] Novak N, Allam JP. Mucosal dendritic cells in allergy and immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 22–24.

[4] Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 780–789.

[5] Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, Staple SQ, Aalberse RC, Till SJ, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172: 3252–3259.

[6] Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, Fear DJ, Banfield GK, Carr VA, Durham SR, Gould HJ. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol* 2005; 174: 5024–5032.

[7] Blaser K, Akdis CA. Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 328–331.

[8] Martinez-Gomez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kundig TM. Intralymphatic Injections as a New Administration Route for Allergen-Specific Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 59–65.

[9] Reisinger J, Horak F, Pauli G, van Hage M, Cromwell O, König F, Valenta R, Niederberger V. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 347–354.

[10] Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881–891.

[11] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The Inflammasomes: Guardians of the Body. *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 229–265.

[12] Allam JP, Wurtzen PA, Reinartz M, Winter J, Vrtala S, Chen KW, Valenta R, Wenghoefer M, Appel T, Gros E, Niederhagen B, Bieber T, Lund K, Novak N. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta 1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 638–6U5.

[13] Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 608–613.

[14] Akdis M, Verhagen J, A Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, Thunberg S, Deniz G, Valenta R, Fiebig H, Kegel C, Disch R, Schmidt-Weber CB, Blaser K, Akdis CA. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004; 199: 1567–1575.

# Aktuelle Fragen an den Allergologen

## Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale?

### Dr. G. aus M. fragt:

*Kann man auch Patienten mit einem allergischen Asthma bronchiale hyposensibilisieren? Gibt es dazu aktuelle Studien/Literatur zur Wirksamkeit?*



**Prof. Dr. Matthias V. Kopp, Universitätsklinik Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Kinderpneumologie und Allergologie:**

Zunächst einmal kann man diese Frage mit einem klaren „ja – aber“ beantworten: Patienten mit einem allergischen Asthma bronchiale können mit einer spezifischen Immuntherapie (SIT) kausal behandelt werden – vorausgesetzt, dass die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- 1) Die Indikation für eine spezifische Hyposensibilisierung muss gegeben sein. Das bedeutet, dass eine allergische Sensibilisierung nachgewiesen (Haut-Prick-Test oder spezifisches IgE) und die klinische Relevanz dieser Sensibilisierung eindeutig belegt ist. Für die spezifische Hyposensibilisierung muss darüber hinaus ein Präparat verfügbar sein, dessen Effektivität und Sicherheit in klinischen Studien belegt ist. In der aktuellen S2-Leitlinie Spezifische Immuntherapie sind die allgemeinen Voraussetzungen zur SIT aufgeführt [1].
- 2) Für Patienten mit allergischem Asthma bronchiale ist nun entscheidend,

dass die asthmatischen Beschwerden nicht unkontrolliert sind. Das Maß der Asthmakontrolle ist in der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma präzise definiert [2]. Dort werden ein „kontrolliertes“, ein „teilweise kontrolliertes“ und ein „unkontrolliertes“ Asthma bronchiale unterschieden. Für Erwachsene und Kinder gelten dabei leicht unterschiedliche Kriterien – im Kindesalter ist „Asthmakontrolle“ strenger definiert (s. Tab. 1).

- 3) Für das „kontrollierte“ Asthma ist die eingangs gestellte Frage klar zu beantworten: Bestehen aktuell keine Asthma-Beschwerden, ist die Ruhelungenfunktion normal und sind keine Atemnotanfälle aufgetreten bzw. Notfallmedikamente notwendig, können Patienten mit allergischem Asthma bronchiale hyposensibilisiert werden.
- 4) Ebenso klar ist festzuhalten, dass ein „unkontrolliertes Asthma“ eine Kontraindikation für eine Hyposensibilisierung darstellt.
- 5) Für Patienten mit „teilweise kontrolliertem Asthma“ muss die Frage aus meiner Sicht für Erwachsene und Kinder unterschiedlich beantwortet werden – hier bedarf die Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie einer individuellen Beurteilung. Bei Erwachsenen ist ein nur „teilweise kontrolliertes“ Asthma in der Regel eine Kontraindikation zur SIT. Bei Kindern, bei denen nach NVL-Definition schon bei dem einmaligen Gebrauch eines Betasympathomimetikums ein nur teilweise kontrolliertes Asthma vorliegt, würde dieses Kriteri-

um alleine aus meiner Sicht keine Kontraindikation für eine Hyposensibilisierung darstellen. Ähnliches gilt für die Asthmaexazerbationen: Hier definiert jede Asthmaexazerbation innerhalb der letzten 12 Monate bereits ein nur teilweise kontrolliertes Asthma bronchiale. Dabei ist eine Exazerbation eine „Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifender Atemgeräusche und oder Brustenge, die mit einem Abfall von Peak-Flow oder FEV<sub>1</sub> einhergeht“.

Aus meiner Sicht müsste auch hier differenziert werden. Ein erstmalig aufgetretener Asthma-Anfall bei einem bis dahin unbehandelten Patienten, der länger als sechs Monate zurückliegt, ist anders zu bewerten als rezidivierende Exazerbationen innerhalb der letzten sechs Monate vor einem möglichen Therapiebeginn. Schwere Asthma-Exazerbationen, die mit einer Oxygenierungsstörung und Krankenhausaufenthalt einhergingen, sind ebenfalls kritischer zu bewerten. Zusammenfassend können aus meiner Sicht auch Kinder- und Jugendliche mit einem teilweise kontrollierten Asthma bronchiale hyposensibilisiert werden, wenn

- a) keine Asthmaexazerbation in den letzten 6 Monaten bzw. keine schwere Asthmaexazerbation mit O<sub>2</sub>-Bedarf oder Notwendigkeit einer Atemunterstützung in den letzten 12 Monaten bestand;
- b) keine Einschränkung der Lungenfunktion in Ruhe besteht;
- c) kein regelmäßiger Gebrauch von Betamimetika zur Symptomkontrolle notwendig ist. Für die Beurteilung der Lungenfunktion wird in der Regel

die Ein-Sekundenkapazität herangezogen, dieser Wert soll bei > 80% des Alters Sollwertes liegen. Gegebenenfalls können wiederholte Lungenfunktionsmessungen – auch direkt vor der Hyposensibilisierung – bei der individuellen Beurteilung und Indikationsstellung helfen (FEV<sub>1</sub>, Peak-Flow, ggf. Peak-Flow-Tagebuch).

Der Erfolg einer Hyposensibilisierung bei Patienten mit allergischem Asthma ist auch in klinischen Studien belegt [3–6]. Die Empfehlungen zur subkutanen SCIT bei Asthma bronchiale stützen sich maßgeblich auf eine mehrfach aktualisierte Cochrane Analyse, in die 88 klinische Studien einfließen und die signifikante Effekte auf die Reduktion der Asthmasymptome und Asthmamedikamente und eine Verbesserung der Bronchialen Hyperreaktivität zeigt [3]. Die „number needed to treat“, um eine Verschlechterung der Asthmasymptome zu verhindern, betrug dabei 3 Patienten (95% CI 3–5); um eine Intensivierung der Asthmamedikamente zu verhindern, 4 Patienten.

Ohne an dieser Stelle einen vollständigen Überblick über die publizierte Literatur geben zu können, soll darauf hingewiesen werden, dass für die subkutane Immuntherapie für Kinder mit Asthma Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit existieren.

So hat Roberts bei Kindern und Jugendlichen mit Gräserpollen-Sensibilisierung und einem saisonalen Asthma (inhalierter Steroidbedarf > 200 µg Beclometason) zeigen können, dass eine SIT mit einer signifikanten Reduktion der Asthma-„Symptomlast“ im 2. Jahr einhergeht [5]. Zielen untersuchte Kinder (6–17 Jahre) mit einer Hausstaubmilben-Sensibilisierung und einem Asthma bronchiale, die mit einer SIT (Milben-Allergoid) und Fluticason bzw. Fluticason alleine behandelt wurden. In der SIT-Gruppe konnten dabei die inhalativen Steroide signifikant gesenkt werden (330 => 151 µg SIT + Fluticason versus 290 => 206 µg Fluticason alleine) [6].

Somit existieren also auch für Kinder Daten aus kontrollierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit der spezifischen

## Grad der Asthmakontrolle (NVL Asthma)

Die Angaben beziehen sich auf eine beliebige Woche innerhalb der letzten vier Wochen.

Kriterium	Kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliertes Asthma (ein bis zwei Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt)	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	≤ 2x pro Woche nein	> 2x pro Woche ja	drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	nein	ja	
Nächtliche/s Symptome/ Erwachen	nein	ja	
Einsatz einer Bedarfsmedikation/Notfallbehandlung	≤ 2x pro Woche nein	> 2x pro Woche ja	
Lungenfunktion (PEF oder FEV <sub>1</sub> )	normal	< 80% des Sollwertes (FEV <sub>1</sub> ) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbation*	nein	eine oder mehrere pro Jahr	
Gilt nur für Erwachsene		Gilt nur für Kinder und Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

\* Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma“. Definition Exazerbation: Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV<sub>1</sub> einhergeht. FEV<sub>1</sub> = forcierte 1-Sekunden-Kapazität; PEF = peak expiratory flow.

Tab. 1

Quelle: Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma [2].

Immuntherapie bei allergischem Asthma bronchiale belegen.

Prof. Dr. Matthias V. Kopp  
Universitätsklinikum Lübeck, Klinik für  
Kinder- und Jugendmedizin,  
Schwerpunkt Kinderpneumologie und  
Allergologie  
Airway Research Center North, Mitglied  
des Deutschen Zentrums für Lungen-  
forschung (DZL)  
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck  
E-Mail: matthias.kopp@uksh.de

### Literatur

- [1] Kleine-Tebbe J, Bachert C, Bergmann KC, Bieber T, Brehler R, Friedrichs F, Fuchs T, Klimek L, Kopp MV, Lepp U, Przybilla B, Rebiel W, Saloga J, Simon J, Wedi B, Werfel T, Worm M, Virchow JC. Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten. Gemeinsames Positionspapier der DGAI, GPA und ÄDA. Allergo J 2007; 16: 492–500
- [2] Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma. Registernummer nvl - 002 ; Stand: 01.07.2011, gültig bis 31.12.2014; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html>
- [3] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 8: CD001186
- [4] Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Christian Virchow J. Specific immunotherapy-indications and mode of action. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 148–58
- [5] Roberts G, Hurley C, Turcanu V, et al. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 263–8
- [6] Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 942–9

## Die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA

Seit 2007 unterstützen acht wissenschaftliche Arbeitsgruppen die Aktivitäten der GPA und ihrer regionalen Arbeitsgemeinschaften. Die Arbeitsgruppen wirken u.a. mit an der Beratung und Abfassung neuer Leitlinien. Sie erarbeiten pädiatrisch-allergologische Stellungnahmen und helfen bei der Vorbereitung wissenschaftlicher Tagungen und Seminare.

### Die Arbeitsgruppen und ihre Sprecher:

#### Allergie & Impfen

Sprecher: PD Dr. Christoph Grüber  
Stellvertreter: PD Dr. Sebastian Schmidt

#### Allergische Hauterkrankungen/ Atopisches Ekzem

Sprecher: Dr. Frank Ahrens  
Stellvertreter: Dr. Thomas Spindler

#### Anaphylaxie

Sprecher: PD Dr. Ernst Rietschel  
Stellvertreter: Prof. Dr. Kirsten Beyer

#### Arzneimittelallergie

Sprecher: PD Dr. Hagen Ott  
Stellvertreter: Dr. Lars Lange

#### Aus-, Fort- und Weiterbildung

Sprecher: Bernd Mischo  
Stellvertreter: Dr. Neda Harandi

#### Forschung

Sprecher: PD Dr. Christian Vogelberg  
Stellvertreter: Prof. Dr. Eckard Hamelmann

#### Nahrungsmittelallergie

Sprecher: Prof. Dr. Bodo Niggemann  
Stellvertreter: Dr. Lars Lange

#### Prävention

Sprecher: Prof. Dr. Matthias Kopp  
Stellvertreter: PD Dr. Christian Vogelberg

#### Spezifische Immuntherapie

Sprecher: Prof. Dr. Albrecht Bufe  
Stellvertreter: Dr. Ulrich Umpfenbach

#### Umweltmedizin

Sprecher: Dr. Thomas Lob-Corzilius  
Stellvertreter: Dr. Armin Grübl

Die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA im Porträt

## Die WAG Allergie und Impfen

Schutzimpfungen haben wesentlich dazu beigetragen, schwere Krankheiten und Tod durch Infektionskrankheiten zu vermeiden. Trotzdem bestehen Bedenken, dass Schutzimpfungen allergische Reaktionen auslösen bzw. die Entwicklung allergischer Erkrankungen fördern könnten. Diese Bedenken führen zu verspäteter oder unvollständiger Impfung unserer Kinder. Dieser Probleme nimmt sich jetzt die Wissenschaftliche Arbeitsgruppe „Allergie und Impfen“ an, um impfenden Ärzten und vor den Impfungen stehenden Familien mehr Sicherheit zu geben.

Schutzimpfungen führen häufig zu milden lokalen Reaktionen wie vorübergehender Schwellung am Impfort oder Fieber. Schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock kommen sehr selten vor. Patienten mit vorheriger allergischer Impfreaktion oder allergischer Reaktion gegen einen Impfstoff-Bestandteil tragen ein erhöhtes Risiko für eine allergische Reaktion. Dazu gehören z.B. auch Patienten, die stark allergisch auf Hühnerei reagieren. Manche Impfstoffe werden unter Verwendung von bebrüteten Hühnereiern hergestellt (z.B. einige Impfstoffe gegen Influenza). Diese Impfstoffe können herstellungsbedingt Hühnereiweiß-Proteine enthalten. Hühnerei-allergische Patienten bedürfen spezieller Vorsichtsmaßnahmen bei der Grippe-Schutzimpfung, müssen in der Regel aber nicht auf den Impfschutz verzichten. Die Masern-Mumps-Röteln-Impfung gilt auch bei Ei-Allergikern als sicher. Besorgnisse, dass Schutzimpfungen bei Kindern allergische Erkrankungen fördern könnten, erhalten auch dadurch Auftrieb, dass im ers-

ten Lebenshalbjahr die Neuerkrankungsrate an Neurodermitis (häufig die erste Erkrankung allergischen Typs) am höchsten ist. In diesen Zeitraum fallen auch die ersten Schutzimpfungen. Studienergebnisse legen nahe, dass es trotz des zeitlichen Zusammenfallens keine ursächliche Verknüpfung gibt. Besser durchgeimpfte Kinder scheinen eher weniger von allergischen Erkrankungen betroffen zu sein.

Für 2014 wird ein von der Wissenschaftlichen Arbeitsgruppe entwickeltes Positionspapier erwartet, das aus allergologischer Sicht Empfehlungen zum Thema „Allergie und Impfen“ gibt. Prävention und Management allergischer Impfreaktionen sollen für den Impfling eine größtmögliche Sicherheit bei der Verabreichung von Impfungen gewährleisten. Die vorbereitenden Maßnahmen sollen allerdings nicht zu einer unberechtigten Verunsicherung führen, da dies dem allgemeinen Impfgedanken einen nicht gerechtfertigten Schaden zufügen würde.

### Die Ansprechpartner in der WAG Allergie und Impfen:

#### **Sprecher:**

PD Dr. Christoph Grüber, Frankfurt/Oder  
E-Mail: [Christoph.Gruerber@klinikumffo.de](mailto:Christoph.Gruerber@klinikumffo.de)

#### **Stellvertreter:**

PD Dr. Sebastian Schmidt, Greifswald  
E-Mail: [schmidt3@uni-greifswald.de](mailto:schmidt3@uni-greifswald.de)

# Tachypnoe bei Kleinkind

Christine Götz, Kinderklinik München-Schwabing

Ein dreieinhalbjähriger Junge wurde in unserer pneumologischen Ambulanz zur weiteren Abklärung bei „therapieresistenter chronischer Bronchitis“ vorgestellt.

In der Anamneseerhebung berichtete die Mutter über eine seit drei Monaten bestehende Tachypnoe, die Atemfrequenz liege teilweise bei bis zu 50 Atemzügen/min. Eine Hustensymptomatik bestand zu keiner Zeit. Der Junge sei jedoch schneller erschöpft und unter Belastung trete eine Dyspnoe auf. Unter einer zweimalig durchgeführten antibiotischen Therapie (Azithromycin 3 Tage, Amoxicillin 7 Tage) sowie einer Inhalationstherapie mit Salbutamol und einer antientzündlichen Therapie mit Montelukast habe sich keine Besserung der Symptomatik gezeigt. Es wurde eine Röntgen-Thorax-Aufnahme ambulant angefertigt, hierbei waren zentrale Infiltrate nachweisbar (Abb. 1).

## Asthma bronchiale?

Der Junge präsentierte sich in unserer Ambulanz in stabilem Allgemeinzustand bei blassem Hautkolorit. Auskultatorisch war ein Knistern über allen Lungenabschnitten zu hören, die Atemfrequenz lag bei 50/min, die Sauerstoffsättigung unter Raumluft bei 94%. Aufgrund dieses Befundes und der unklaren Genese der Symptomatik erfolgte die stationäre Aufnahme zur weiteren Abklärung. Unter der primären Verdachtsdiagnose eines Asthma bronchiale erhielt der Junge eine Inhalationstherapie mit Salbutamol und Budesonid. Ebenfalls entschlossen wir uns trotz vorheriger antibiotischer Therapie bei noch ausstehender Serologie zu einer erneuten Therapie mit einem

Makrolid (Erythromycin). Die im stationären Verlauf erhobenen Atemfrequenzen lagen bei 45–55/min, v.a. nachts bestand ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf von max. 2 l/min. In den Laboruntersuchungen zeigten sich unauffällige Entzündungswerte, das Gesamt-IgE war mit 681 E/ml und das spez. IgE gegen Gräser (gx1, gp1, gx4, gp4) mit >100 kU/l deutlich erhöht. Aufgrund der Tachypnoe bestand eine kompensierte respiratorische Alkalose (pH 7,36, pCO<sub>2</sub> 32 mmHg, BE -6,8 mmol/l).

In der weiteren Anamnese berichtete die Mutter über eine Rhinokonjunktivitis erstmals im Frühjahr 2013. Der Junge war ansonsten bis dahin gesund gewesen. Der Vater leidet an einem allergischen Asthma bronchiale. Da die Familie in einer ländlichen Gegend wohnt, der Junge häufig Kontakt zu Tieren der benachbarten Bauernhöfe hat und er in einer Daunenfederbettwäsche schläft, führten wir eine erweiterte Diagnostik durch. Hierbei zeigte sich ein hoch positiver Befund von Präzipitinen (Taubenkot IgG >200 mg/l, Taubenfedern IgG 159 mg/l, Aspergillus fumigatus IgG 199 mg/l, Hühnerfedern IgG 138 mg/l.) Aufgrund dieser Befunde und der bestehenden Symptomatik stellten wir die Verdachtsdiagnose einer exogen allergischen Alveolitis („Federbettlung“). Eine Lungenfunktionsuntersuchung mit Bodyplethysmographie und Spirometrie

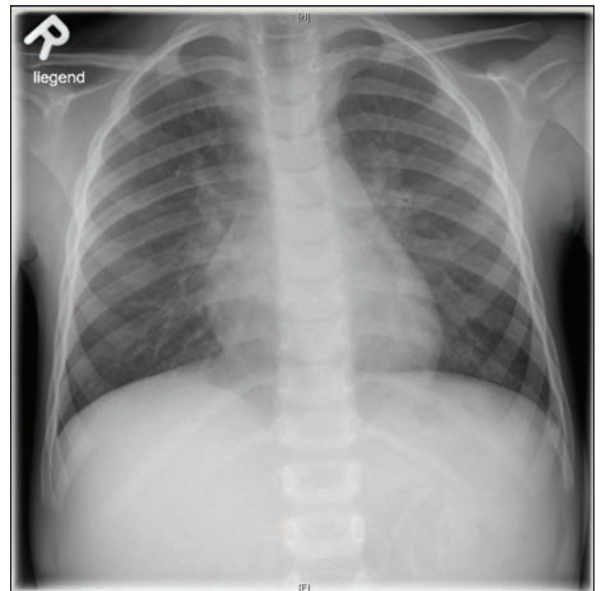


Abb. 1: Die Thorax-Aufnahme zeigt zentrale Infiltrate.

war jedoch aufgrund der alters- und situationsbedingt mangelnden Mitarbeit nur eingeschränkt möglich. Die Spirometrie zeigte jedoch mit einer FVC von 0,47 l (43% der Norm) eine mögliche Restriktion. Die steilere Verlaufsform der Fluß-Volumenkurve weist auf die schlechte Compliance der Lunge hin (Abb. 2).

Die Chlamydien- und Mykoplasmen-serologie war ohne Hinweis auf eine akute Infektion.

## Bronchoskopie zur Sicherung der Diagnose

Zur Sicherung der Diagnose erfolgte eine Bronchoskopie. Es zeigte sich eine gerötete Bronchialschleimhaut mit viel gelblichem Sekret. Die Zellanalyse der BAL zeigte eine deutliche Lymphozytose von 48% bei mäßiger Neutrophilie, ein

Befund, der mit einer akuten Form der exogen allergischen Alveolitis vereinbar ist. Der Junge erhielt eine antiinflammatorische Therapie mit Methylprednisolon 10 mg/kg KG über drei Tage, aufgrund eines Nachweises von Haemophilus influenzae in der BAL erhielt er ebenfalls eine antibiotische Therapie mit Cefuroxim. Zeitgleich erfolgte als wichtigster Baustein der Therapie eine Sanierung der häuslichen Umgebung inklusive Entfernung der Daunenfederbettwäsche. Eine Kontrolluntersuchung 3 Wochen nach Therapie zeigte einen unauffälligen klinischen Untersuchungsbefund und eine normalisierte Lungenfunktion.

## Exogen allergische Alveolitis

Die exogen allergische Alveolitis (Hypersensitivitätspneumonitis) ist Folge einer Sensibilisierung gegen inhalede organische Partikel. Im Kindesalter stellen Vogelproteine (Bettendaune) und Pilzantigene (Aspergillus, Aktinomyzeten) die häufigste Ursache für diese interstitielle Lungenerkrankung dar. Die klinische Symptomatik reicht von grippeähnlichen Symptomen (akute Form) bis zu Belastungsdyspnoe, chronischem Husten, Gewichtsverlust etc. (subakute/chronische Form). Die Diagnostik setzt sich aus der klinischen Symptomatik, der Bodyplethysmographie (Restriktion, Ent-sättigung unter Laufbelastung), der Bildgebung mittels CT-Thorax (zentrilobuläre Knötchen), dem serologischen Nachweis von Präzipitinen (spezifische IgG) und einer Lymphozytose in der bronchoalveolären Lavage zusammen. Eine Lungenbiopsie ist in der Regel nicht erforderlich.

Therapeutisch ist die Allergen-karenz von entscheidender Bedeutung. Der Einsatz von Kortikosteroiden sollte individuell entschieden werden, da ein Nutzen auf das Langzeit-Outcome bisher nicht belegt ist.

Dr. med. Christine Götz  
 Fachärztin für Kinder und Jugendmedizin  
 Kinderklinik München-Schwabing  
 Kölner Platz 1, 80804 München  
 E-Mail: christine.goetz@lrz.tu-muenchen.de

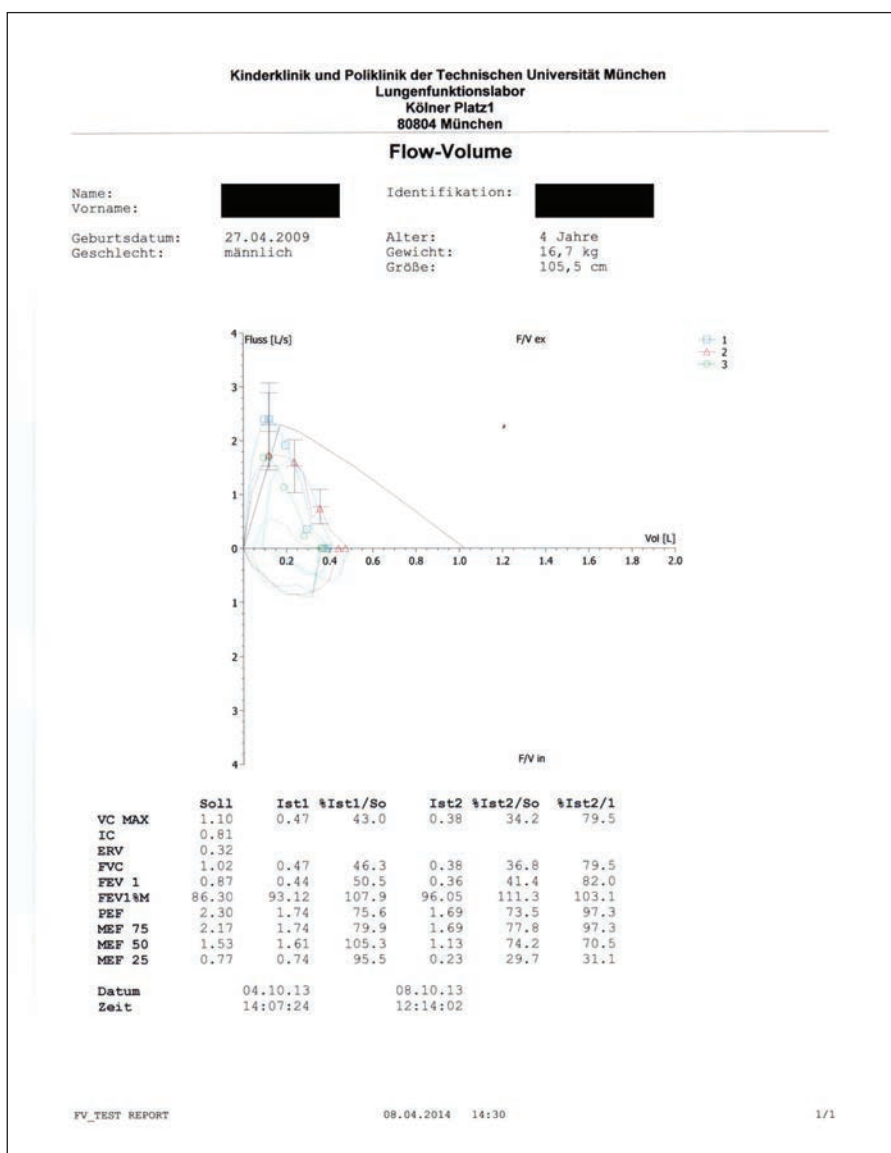


Abb. 2: Die steilere Verlaufsförm der Fluss-Volumenkurve weist auf die schlechte Compliance der Lunge hin.

### Literatur

- [1] Grech V et al. Pigeon breeders lung in childhood: varied clinical picture in presentation. *Pediatr Pumonol* 2000; 30: 145–148
- [2] Kokkarinen II et al. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmers lung. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 3–5
- [3] Lacasse Y et al. Clinical diagnosis of active hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952–958
- [4] Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 401–411
- [5] Seidenberg J. Exogene Alveolitis. In: Klimek L, Rietschel E, Pfarr O (Hrsg.). *Allergien bei Kindern und Jugendlichen – Grundlagen und Klinische Praxis*. Schattauer Verlag 2013; 359–366

# Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) bei Störung des Folatstoffwechsels

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

Für den schweren kombinierten Immundefekt (SCID) sind eine Vielzahl genetischer Ursachen identifiziert worden. Kurativ ist in der Regel allein eine Stammzelltransplantation. Im aktuellen Beitrag soll auf zwei Defekte hingewiesen werden, die sich präsentieren wie ein SCID, die aber mit einfacher Vitaminsubstitution erfolgreich behandelt werden können.

## Homozygote Mutation im PCFT-Gen

Borzutzky et al. (2009) beschrieben den ersten dieser differenzialdiagnostisch äußerst wichtigen Defekte. Das betroffene vier Monate alte Mädchen hatte eine typische SCID-Symptomatik mit *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie, systemischer CMV-Infektion, Gedeihstörung und erstaunlicherweise normozytärer Anämie. Humorale und T-zelluläre spezifische Immunreaktionen fehlten, die Anzahl der naiven T-Zellen und der sogenannten recent thymic emigrants war normal. Diese beiden letzteren Befunde sprachen gegen einen klassischen SCID, so dass weitere genetische Analysen durchgeführt wurden.

Es fand sich eine homozygote Mutation im PCFT-Gen, das für den Protonengekoppelten Folat-Transporter im Darm kodiert (s. dazu Abb. 1). Nach parenteraler Substitution von Folsäure konnte

eine vollständige klinische und immunologische Remission erzielt werden.

## Defekt im MTHFD1-Gen

Der zweite Patient wurde 2013 von Keller et al. beschrieben. Das betroffene Mädchen entwickelte im Alter von zwei Monaten eine schwere Anämie mit Megaloblasten im Knochenmark in Verbindung mit einer schweren Harnwegsinfektion mit *E. coli*, die behandelt wurde. Eine Woche später kam es zu schweren respiratorischen Problemen verursacht durch eine *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie. Immunologisch zeigte sich eine Hypogammaglobulinämie verbunden mit B-, T- und NK-Lymphopenie, somit Befunde vereinbar mit SCID. Bemerkenswert aber war der Knochenmarksbefund mit zu großen stabkernigen und hypersegmentierten Neutrophilen. Blutspiegel für Vitamin B12 und Folat waren normal. Die sich anschließende Stoffwechseluntersuchung ergab eine Erhöhung von Homocystein bei einer leichten Erniedrigung von Methionin.

Mittels Whole Exome Sequencing konnte ein Defekt im MTHFD1-Gen identifiziert werden, welches für ein trifunktionales Protein mit Relevanz für den Folatstoffwechsel kodiert (s. dazu Abb. 2). Trotz Therapie mit Hydroxycobalamin i.m., Folat oral, Immunglobulin-Substitution und

PCP-Prophylaxe war der Verlauf bis zum 6. Lebensjahr kompliziert durch ein HUS, eine komplexe neurologische Symptomatik und ein Asthma bronchiale. Immunologisch wurde durch die Vitamingaben eine partielle Rekonstitution erreicht, auf eine Stammzell-Transplantation konnte auch hier verzichtet werden.

Die Pathophysiologie soll mit Hilfe der zwei nebenstehenden Abbildungen illustriert werden.

## Fazit

Es werden zwei Immundefekte beschrieben, die sich wie ein SCID präsentieren und differenzialdiagnostisch relevant sind, da bei beiden Erkrankungen keine Stammzell-Transplantation erforderlich ist.

*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*

## Folataufnahme und Absorption

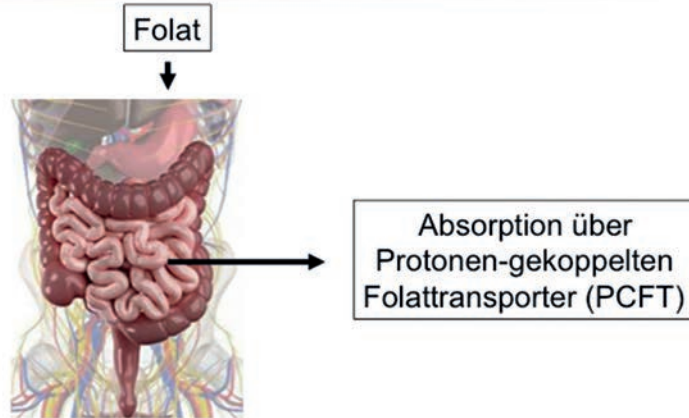


Abb. 1: Folat wird über die Nahrung aufgenommen und im Darm über einen spezifischen Transportmechanismus aufgenommen (Bild: <http://www.netdoktor.de/Gesund-Leben/Anatomie/Magen-Darm-Trakt-Funktion-9901.html>).

## Rolle von MTHFD1

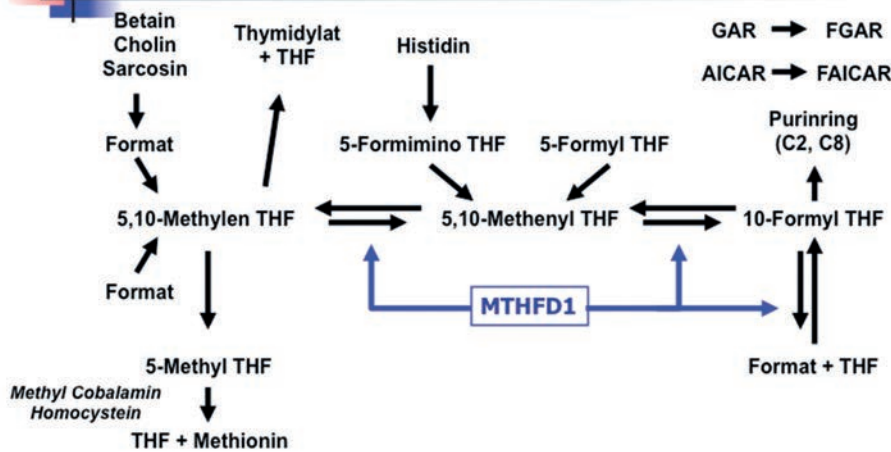


Abb. 2: Folatstoffwechsel (vereinfacht nach Keller MD et al. Pediatrics 131, e629 (2013)). MTHFD1 (Methylentetrahydrofolat Dehydrogenase 1) katalysiert 3 Reaktionen mit einzelnen Kohlenstoffübertragungen über THF (Tetrahydrofolat) und Vitamin B12. Die Umwandlung von THF zu 10-Formyl THF, 5,10 Methenyl THF und 5,10 Methylen THF wird durch die Enzyme Formyl THF Synthetase, Methenyl THF Cyclohydrolase und Methylen THF Dehydrogenase ermöglicht. 10-Formyl THF ist nötig für die de novo Purin-Synthese mittels Kohlenstoffübertragung auf FCAR and FAICAR. 5,10-Methylen THF ist nötig für die Thymidylat-Synthese. Methylcobalamin ist ein essentieller Kofaktor für die Rückgewinnung von THF als auch für die Umwandlung von Homocystein in Methionin über die Methionin-Synthese. AICAR = Aminoimidazol-4-Carboxamid Ribonukleotid; FAICAR = Formylaminoimidazol-4-Carboxamid Ribonukleotid; FGAR = Formylglycinamid Ribonukleotid; GAR = Glycinamid Ribonukleotid.

### Literatur

Borzutzky A, Crompton B, Bergmann AK, Giliani S, Baxi S, Martin M, Neufeld EJ, Notarangelo LD. Reversible severe combined immunodeficiency phenotype secondary to a mutation of the proton-coupled folate transporter. Clin Immunol. 2009 Dec;133(3):287-94

Keller MD, Ganesh J, Heltzer M, Paessler M, Bergqvist AG, Baluarte HJ, Watkins D, Rosenblatt DS, Orange JS. Severe combined immunodeficiency resulting from mutations in MTHFD1. Pediatrics. 2013 Feb;131(2):e629-34

# Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)

Isa Rudolf, Ulrich Baumann, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

## Definition

Seltener primärer, X-chromosomal vererbter Immundefekt mit klassischer Trias (rezidivierende Infektionen, Thrombozytopenie, Ekzem) mit sehr variabler klinischer Manifestation von milder X-chromosomal vererbter Thrombozytopenie (XLT) bis zu schweren Manifestationen mit opportunistischen Infektionen, Malignomen und Autoimmunität [3]. Aufgrund des Erbganges erkranken ausschließlich männliche Kinder an WAS.

## Epidemiologie

Prävalenz des klassischen WAS: 1–10 auf 1.000.000 Lebendgeburten [1].

## Pathogenese

- Die Ursache von WAS und XLT ist eine verminderte bis fehlende Expression des WAS-Proteins (WASP) als Folge von Mutationen des auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms befindlichen Gens Xp11.22, das für WASP kodiert [2].
- WAS-Protein wird ausschließlich in hämatopoetischen Zellen exprimiert, wobei die Expression von WASP mit dem Schweregrad des klinischen Phänotyps korreliert [3].
- Das WAS-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Signalweiterleitung von der Zelloberfläche zum Aktinzytoskelett, so dass eine Verminderung des WASP eine Funktionsstörung zahlreicher Zellaktivitäten wie Wachstum, Phagozytose, Bildung einer immunologischen Synapse, Adhäsion und Migration zur Folge hat [4]. WASP wird in B- und T-Zellen, Makrophagen, Granu-



Abb. 1



Abb. 2

- lozyten und dendritischen Zellen exprimiert [5].
- Ebenfalls Folge einer Mutation des WAS-Proteins ist die schwere, konge-

nitale, X-chromosomale Neutropenie (XLN), die sich klinisch allerdings deutlich von WAS und XLT unterscheidet [6].

## Klinik

- Beginn der klinischen Symptomatik schon direkt nach der Geburt möglich mit petechialen Hautblutungen und ekzematösen Effloreszenzen, die sich klinisch nicht von einem atopischen Ekzem unterscheiden lassen (Abb. 1 und 2). Selten kommt es auch zu blutigen Durchfällen.
- Des Weiteren erkranken Patienten mit WASP-Defizienz an schweren Infektionen mit bakteriellen, viralen und fungoiden Erregern (häufig HSV, Pneumokokken, Pneumocystis jiroveci, Candida spp.).
- In den ersten Lebensjahren entwickeln die Patienten häufig Autoimmunerkrankungen wie autoimmunhämolytische Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Vaskulitis, Arthritis, Nephritis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen.
- Spätestens nach der Pubertät leidet ein Großteil der Patienten an bösartigen Neubildungen, meistens Lymphomen, Leukämien oder Myelodysplasien [6].

## Diagnostik

- Die klassische Verlaufsform kann durch klinische und hämatologische Parameter diagnostiziert werden (Blutungsneigung, Ekzeme, Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Thrombozytopenien sowie pathognomonische Mikrothrombozyten).
- Immunglobulinspiegel (IgG, IgM, IgA) im Serum können normal, vermindert oder erhöht sein. Häufig zeigen sich erhöhte IgA- und/oder IgM-Spiegel. Zusätzlich kann es zu einer Beeinträchtigung der spezifischen Antikörperbildung (Impfantwort), insbesondere gegen Polysaccharide, kommen. Hierzu zählen auch die Isohämagglutinine [7].
- Sicherung der Diagnose durch das Fehlen des WAS-Proteins in Lymphozyten mit Durchflusszytometrie oder mit Mutationsnachweis im WASP-Gen [6].

## Therapie

- Supportive und/oder prophylaktische

Therapie mit intravenösen Immunglobulinen, Antibiotika, Viostatika.

- Stadienadaptierte Behandlung des Ekzems mit Basis-Externa sowie topischen Glukokortikoiden und/oder Immunmodulatoren.
- Thrombozytenkonzentrate bei schweren Blutungsereignissen, kurzfristige Therapie der Thrombozytopenie mit Immunglobulinen, Möglichkeit der Splenektomie bei schwerer Thrombozytopenie, allerdings unter Abwägung des erhöhten Infektionsrisikos und unter adäquatem Impfschutz [6, 7].
- Therapie der Wahl ist die frühzeitige allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Stammzellen [8].
- Genterapie ist ebenfalls möglich speziell für Patienten ohne HLA-identischen Stammzellspender. Allerdings ist es bei einigen der so behandelten Patienten zu Leukämien gekommen [9].

## Prognose

- Vor 50 Jahren betrug die mittlere Lebenserwartung 3,5 Jahre. Aktuell werden die meisten Patienten ohne Stammzell- oder Genterapie älter als 20 Jahre. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die frühzeitige Diagnosestellung. Speziell die XLT wird häufig mit der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura verwechselt (ITP) [7].
- Häufigste Todesursachen in absteigender Reihenfolge sind Infektionen, Blutungen und maligne Erkrankungen [7].
- Besonders wichtig ist die interdisziplinäre Betreuung der Betroffenen unter Beteiligung eines immunologischen Referenzzentrums.

*Dr. med. Isa Rudolf,  
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] Ochs HD, Rosen FS. The Wiskott-Aldrich syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck J. Primary immunodeficiency diseases, a molecular and genetic approach. Oxford University Press, Oxford 1999, 292–305.
- [2] Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994; 78: 635–44
- [3] Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review, New York Academy of Sciences 2013, 1285: 26–43.
- [4] Blundell MP, Worth A, Bouma G, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: The actin cytoskeleton and immune cell function, Sisease Markers 2010, 29: 157–175.
- [5] Trasher AJ, Burns SO. WASP: a key immunological multitasker. Nature Review Immunology 2010, 10: 182–192
- [6] Ariga T. Wiskott-Aldrich Syndrome: An X-Linked Primary Immunodeficiency Disease with Unique and Characteristic Features, Allergology International 2012; 61:183–189.
- [7] Schuster V, Böhrer T, Klein C. Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), Allergologie 2004; 4:184–188.
- [8] Moratto D, Giliani S, Bonfim C et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study, Blood 2011; 118; 1675–84.
- [9] Candotti F. Gene transfer into hematopoietic stem cells as treatment for primary immunodeficiency diseases, Int J Hematol 2014, published online

# Bienen- und Wespengiftallergie bei Kindern

Kurze Praxisanleitung nach der Leitlinie „Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie“ (AWMF 061/020)

Radvan Urbanek, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg i.Br. • Johannes Forster, St. Josefskrankenhaus Freiburg i. Br.

## Einleitung

Diese Praxisanleitung fasst die für die Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie bei Kindern wichtigen Punkte der Leitlinie zusammen. Für ausführlichere Informationen und Angaben zur Literatur empfiehlt es sich, die Leitlinie im Internet oder in der publizierten Form (Allergo J 2011; 20: 318–39) zu konsultieren.

## Epidemiologie

Die Häufigkeit gesteigerter örtlicher Reaktionen beträgt in der Allgemeinbevölkerung 2,4–26,4 Prozent, die Häufigkeit systemischer Reaktionen 1,2–3,5 Prozent. Im Gegensatz dazu wird eine Insektengift-Sensibilisierung (IgE-Antikörper im Serum) bei bis zu 25 Prozent der Allgemeinbevölkerung und bei bis zu 50 Prozent der Kinder gefunden.

## Klinisches Bild

Eine gewöhnliche Lokalreaktion führt an der Stichstelle zu einer Rötung und Schwellung kleiner als 10 cm, die innerhalb eines Tages deutlich abklingt. Die gesteigerte örtliche Reaktion überschreitet diesen Durchmesser, nimmt über mehrere Stunden an Ausmaß zu, persistiert unbehandelt länger als 24 Stunden und kann eine nicht-infektiöse Lymphadenitis hervorrufen.

Systemische Reaktionen (Allgemeinreaktionen) haben keinen örtlichen Zusammenhang mit der Stichstelle und verlaufen als eine Anaphylaxie-Reaktion; die Symptome reichen von ausschließlich generalisierten Reaktionen der Haut (Rötung, Urtikaria, Juckreiz) über mild bis stärker ausgeprägte respiratorische Reaktion (Atemnot) und kardiovaskuläre Symptome (Herzklopfen, Blutdruckabfall, Synkopen) bis zu gastrointestinalen Beschwerden (Bauchschmerzen, Brechreiz, Stuhlabgang).

## Anamnese

Die zur Vorstellung führende Reaktion sollte genau erfragt werden: stechendes Insekt (Wiedererkennung anhand von Bildern), Stichstelle (Kopf- und Halsstiche führen häufig zu starken Schwellungen im Gesicht und zu systemischen Hautreaktionen), verbliebener Stachel (Biene hat einen Widerhaken), Zeitabstand vom Stich bis zum Auftreten einzelner Symptome, das Einsetzen der Behandlung und ihre Wirkung. Wenn innerhalb von wenigen Wochen vor dem aktuellen Ereignis ein Stich des gleichen Insektes erfolgt ist, wird zuweilen eine Verstärkung der Allergisierung auftreten. Wegen möglicher Einflussnahme wird auch nach allgemeiner Atopielaage des Patienten sowie dauernd eingenommenen Medikamenten (ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker) gefragt.

## Diagnostik

Da die Sensibilisierungsraten bei Kindern hoch sind, sollten allergologische Tests nur bei entsprechender Anamnese, z.B. nach einer systemischen Reaktion auf einen Insektenstich oder im Hinblick auf eine beabsichtigte spezifische Immuntherapie, vorgenommen werden.

**Hauttests** werden im Pricktest-Verfahren mit den Giften von Biene und Wespe (mit den üblichen Positiv- und Negativkontrollen) in Konzentration 1/10/100  $\mu$ g Gift/ml durchgeführt.

**Spezifische IgE-Antikörper** werden im Serum gegen Bienen- und Wespengift bestimmt – falls angeschuldigt, auch gegen andere Insektengifte. Antikörperkonzentrationen von über 0,35 kU/L (CAP-Klasse 1 bzw. äquivalenter Befund) gelten als positiv. Bei Doppelsensibilisierungen können auch IgE-Antikörper gegen die Insektengift-spezifischen (Major-)Allergenkomponenten wie Api m 1 und Ves v 5 detektiert werden, um eine wahrscheinliche Doppelallergie zu bestätigen oder auszuschließen. Ein Teil der Doppelsensibilisierungen kann ebenso durch eine Kreuzreaktivität der oberflächlichen Zuckermoleküle von Pflanzen bedingt sein; hier hilft der Nachweis von spezifischem IgE gegen CCD (Cross Reactive Determinants) bei der Aufklärung.

Bei Kindern mit einer schweren syste-

mischen Reaktion sollte vor Beginn der Hyposensibilisierung die Konzentration der basalen Serum-Tryptase (bis 11,4 µg/L) untersucht werden, um eine systemische Mastozytose auszuschließen. Die Interpretation des Befundes wie auch der Ergebnisse von Basophilen-Aktivierungstest, Leukotrien-Freisetzungstest (CAST) und Histamin-Freisetzungstest wird sinnvoll nur durch spezialisierte allergologische Zentren vorgenommen. Insektengift-spezifische IgG-Antikörper haben für die Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung keine Bedeutung.

## Therapie

Zur Therapie von **starken lokalen Reaktionen** werden Glukokortikoide der Klasse III oder IV unter einem kühlen feuchten Umschlag (20 Minuten) empfohlen. Bei Patienten mit rasch entstehenden Beschwerden kann ein H1-Antihistaminikum in doppelter Dosierung hilfreich sein. Patienten, die verstärkte lokale Reaktionen von tagelanger Dauer oder von Fieber begleitet entwickeln, hilft eine orale oder rektale Applikation von Prednison-äquivalent-Dosis 0,5–1 mg/kg KG, bei Bedarf wiederholt verabreicht.

**Anaphylaktische Reaktionen** werden ärztlicherseits mit Adrenalin i.m. (0,01 mg/kg KG) und Volumentherapie (10–20 ml/kg Körpergewicht Elektrolytlösung intravenös) behandelt, bedarfsweise bei Atemnot mit Inhalation von Betamimetika (z.B. Salbutamol 2 Hübe je 100 µg, ggf. bis 6x wiederholt) und Sauerstoffinhalation. Nachrangig ist die systemische Gabe von Kortikoiden (2–5 mg/kg KG Prednisonäquivalent) und Antihistaminika (bis zur vierfachen Normaldosis).

Die **Notfallapotheke zur Selbstbehandlung** besteht aus Medikamenten wie Adrenalin-Autoinjektor, Glukokortikoid und H1-Antihistaminikum sowie einem Anaphylaxie-Pass. Es muss eine Instruktion des Patienten, der Familie und der Aufsichtspersonen (Kindergarten, Schule) erfolgen. Mancherorts werden auch Anaphylaxie-Schulungen angeboten.

## Hyposensibilisierungsbehandlung

Eine Indikation ergibt sich nur bei systemischen Reaktionen, nachgewiesener Sensibilisierung und Klarheit über den auslösenden Insektenstich.

Bei Kindern und Jugendlichen von 2–16 Jahren wird bei ausschließlich kutanen Symptomen angenommen, dass beim nächsten übereinstimmenden Insektenstich weniger als 20 Prozent wiederum eine systemische Reaktion erleiden, weshalb eine Hyposensibilisierung nicht empfohlen wird. Risikofaktor für eine schwer verlaufende Reaktion ist die Unmöglichkeit, die Notfallmedikation anzuwenden, z.B. altersbedingt oder aufgrund einer Behinderung. Ein Imker in der unmittelbaren Nachbarschaft steigert die Gefahr wiederholter Stiche und damit der Zunahme von systemischen Reaktionen.

Als relative Kontraindikationen für die spezifische Hyposensibilisierung gelten eine Einnahme von ACE-Hemmern und Betablockern, eine Immunkrankheit, maligne Neoplasien oder schwere kardiovaskuläre Erkrankungen. Hier ist eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko erforderlich. Bestehende Schwangerschaft, exazerbiertes Asthma und Infekte stellen temporäre Kontraindikationen dar.

### Durchführung der Hyposensibilisierung

Für die **Steigerungsphase** gibt es zahlreiche Therapieprotokolle. Während der

#### Dosierungsschema Ultra-Rush-Therapie bei Kindern [nach Steiss et al. 2006]

Injektion s.c.	Zeit (Stunden)	Insektengift (µg)
Tag 1	0	0,01
	0,5	0,1
	1	1
	1,5	10
	2	20
	2,5	40
	3	80
Tag 2	0	100

Tab. 1

Insektenflugsaison wird eine stationäre Schnell-Hyposensibilisierung empfohlen. Ein Beispiel für eine Einleitung der Therapie mit wässrigem Allergenextrakt gibt Tab. 1; individuelles Vorgehen kann bei verstärkten Nebenwirkungen gewählt werden, die Erhaltungsdosis von 100 µg Insektengift in wässriger Lösung wird meist in zwei bis drei Tagen erreicht.

Die **Erhaltungsphase** mit 100 µg Insektengift erfolgt in der Regel in vierwöchigen Abständen, vorzugsweise als Depot-Lösung. Werden alle Injektionen und natürliche Stiche problemlos vertragen, kann die Therapie nach drei Jahren beendet werden.

Bei komplikationslosem Vertragen der Dauertherapie kann vom Mitführen der Notfallapotheke abgesehen werden.

### Therapiekontrollen

Ein Therapieerfolg lässt sich leider mit keinem der diagnostischen Verfahren sicher voraussagen, bei den meisten Patienten ist auch bei Beendigung der erfolgreichen Therapie eine Rest-Sensibilisierung im Hauttest oder in der IgE-Bestimmung vorhanden. Die Leitlinie für Erwachsene empfiehlt, nach der Steigerungsphase vor der folgenden Insektenflugsaison einen Provokationsstich durchzuführen. Einzelne Patienten müssen mit einer verdoppelten Erhaltungsdosis von 200 µg Insektengift therapiert werden.

Die Re-Allergisierungsrate wird auf 15 Prozent geschätzt, bei solchen Insektengift-Allergikern ist eine lebenslängliche Therapie erforderlich.

*Prof. Dr. med. Radvan Urbanek  
Universitätsklinikum Freiburg  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg  
E-Mail: radvan.urbanek@uniklinik-freiburg.de*

*Prof. Dr. med. Johannes Forster  
Kinderabteilung St. Hedwig  
St. Josefskrankenhaus  
Sautierstr. 1, 79104 Freiburg  
E-Mail: Johannes.Forster@rkk-klinikum.de*

# Die Therapieallergene-Verordnung (TAV)

Frank Friedrichs, Kinderarztpraxis Laurensberg, Aachen

Durch die TAV sollen die Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene ausgedehnt werden, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur aus vorgefertigten Gebinden hergestellt werden (Rezeptur-Therapieallergene). So soll erreicht werden, dass diese Therapieallergene generell den gleichen Anforderungen an die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unterliegen, denen bislang schon die Therapieallergene genügen müssen, die in einer für den Verbraucher bestimmten Packung in Verkehr gebracht werden [1].

Für die spezifische Immuntherapie (SIT) als kausale Allergitherapie stehen in Deutschland neben zugelassenen, im Voraus in Chargen hergestellten Fertigarzneimitteln auch von der Pflicht zur Zulassung ausgenommene, individuelle Rezepturen (IR) zur Verfügung. Mit dem Inkrafttreten der Therapieallergene-Verordnung (TAV) am 14.11.2008 wurde diese Ausnahme auf Therapieallergene zur Behandlung seltener Allergien beschränkt. IR, die mindestens eines der in der TAV genannten Allergene enthalten (siehe Tabelle 1), mussten dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bis zum 14.05.2009 angezeigt werden, um ihre Verkehrsfähigkeit zu behalten. Dabei musste festgelegt werden, ob für die IR bis Dezember 2010 ein Antrag auf Zulassung gestellt wird oder ob diese lediglich bis zum 14.11.2011 „abverkauft“ werden [2].

## Chargenprüfung vorgeschrieben

Die Bulks (Produktionsvorstufen), aus denen die IR hergestellt werden, unterliegen seit Oktober 2009 der staatlichen Chargenprüfung. Für Fertigarzneimittel mussten dem PEI bereits in der Vergangenheit Proben zur Kontrolle des Allergengehalts und der korrekten Etikettie-

ge angegebenen Allergengehalts betragen darf.

Entsprechend akzeptiert auch das PEI bei der Prüfung dieser biologischen Produkte Schwankungen des Allergengehalts. Die Zahl der aus verschiedenen Gründen beanstandeten Chargen lag in den vergangenen Jahren zwischen 1 und 10 Produkten pro Jahr [4].

## Liste der Therapieallergene nach TAV ...

... die einer Zulassung bedürfen und in Zukunft weder als Einzelprodukte noch in einer Mischung ohne Zulassung in Verkehr gebracht werden dürfen.

- Spezies aus der Familie Poaceae außer *Poa mays* (Süßgräser außer Mais)
- *Betula* sp. (Arten der Gattung Birke)
- *Alnus* sp. (Arten der Gattung Erle)
- *Corylus* sp. (Arten der Gattung Hasel)
- *Dermatophagoides* sp. (Arten der Gattung Hausstaubmilbe)
- Bienengift
- Wespengift

Tab. 1: Liste der Therapieallergene nach TAV

rung überlassen werden. Im Falle von IR testet das Institut nun Probenmaterial aus geeigneten Bulks.

Das PEI prüft im Jahr über 2.500 Chargen, die für die Diagnostik und Behandlung von Allergien eingesetzt werden [3]. Die Vorgaben zur Prüfung von Allergenpräparaten nach dem Europäischen Arzneibuch legen fest, dass die Allergengehaltaktivität 50–150% des für die Char-

## Zahl der Therapieallergene nimmt drastisch ab!

Zum Stichtag 14.11.2011 wurden dem PEI fast 7.000 IR von zehn pharmazeutischen Unternehmern angezeigt. Anträge auf Zulassung wurden für 123 IR gestellt. Dies zeigte, dass obwohl für alle in der TAV angeführten Allergene (Tabelle 1) zugelassene Fertigarzneimittel zur Verfügung standen, gleichzeitig eine große Menge an IR mit unbekannter Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vertrieben wurden.

Über 6.500 Therapieallergene, meist Mischungen, sind zum Ende 2011 vom Markt verschwunden [2]. Im Herbst 2013 lagen von verbliebenen sieben Herstellern 96 Zulassungsanträge beim PEI vor [4]. Eine Zulassung wurde im Rahmen der TAV bisher nicht erteilt.

Unter den 96 Anträgen befinden sich auch solche auf Zulassung von fixen Mischungen nicht verwandter Allergene (z.B. Gräser und Bäume, Gräser und Beifuß). Wenn Mischungen durch das PEI im Rahmen der TAV zugelassen werden sollen, muss die Wirksamkeit für beide Anteile nachgewiesen werden. Die Konzentration der Allergene in der Mischung

muss der in den Einzelstudien entsprechen [1].

### Auswirkungen der TAV auf die Hersteller

Der Markt für Therapieallergene wird vermutlich weiterhin erheblichen Veränderungen unterliegen: hin zu weniger Produktvielfalt, aber auch hin zu wesentlich besser definierten und besser geprüften Produkten. Deutschland stellt den größten Markt für Therapieallergene in Europa dar. Die Situation der Allergenhersteller – zumeist kleine bis mittelgroße Unternehmen – ist durchaus nicht unproblematisch. Naturgemäß muss zur spezifischen Behandlung der vielen unterschiedlichen Allergien eine große Produktvielfalt angeboten werden, aber gleichzeitig müssen oftmals hohe Investitionen für klinische Prüfungen zur Zulassung von TAV-Produkten bei gleichzeitig sinkenden Einnahmen aufgrund von Kostendämpfungsmaßnahmen und sich verringernden Verordnungszahlen getätigt werden [5].

### Auswirkungen der TAV auf Patienten und Ärzte

Das Ziel einer nachhaltigen allergenspezifischen Immuntoleranz ist Kristallisationspunkt für neue Ideen und Konzepte (rekombinante Allergene, neuartige Adjuvantien und Applikationsarten usw.). Realistisch betrachtet werden die meisten vielversprechenden, präklinischen Entwicklungen niemals den Markt erreichen. Derzeit werden die meisten Investitionen für klinische Studien im Rahmen der TAV benötigt. Die Übergangsfrist der TAV wird voraussichtlich 2020/21 enden. Es ist unwahrscheinlich, dass für fast 100 Therapieallergene die im Rahmen der TAV geforderten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) durchzuführenden Studienprogramme (geschätzte Kosten pro Zulassung 10–20 Mio. €) bis dahin abgeschlossen sein werden [6]. Bereits jetzt ist eine deutliche Fokussierung einzelner Hersteller auf eine Produktart (nur Allergoide, nur SLIT usw.) zu beobachten. Auch die Palette der ver-

fügbaren Testallergene, für die ebenfalls gestiegene regulatorische Anforderungen gelten, wird ständig kleiner.

### Auswirkungen der TAV auf Kinder und Jugendliche sowie Kinder- und Jugendärzte

Zusätzliche Verzögerungen bei der Zulassung der Therapieallergene (TAV) drohen durch die Vorschriften im Rahmen des Paediatric Investigation Plan (PIP) des Paediatric Committee (PDCO) der EMA. In Absprache mit dem PDCO wurde ausnahmsweise die Reihenfolge der Studien geändert. Die Kinderstudien (5-Jahres-Langzeitstudien) dürfen erst nach Abschluss der Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien (Kurzzeit-Wirksamkeitsstudien) bei Erwachsenen begonnen werden. Einige Hersteller planen diese Studien infolgedessen ab dem Jahr 2030. Dies bedeutet, dass im Bereich der Kinder- und Jugendmedizin noch für viele Jahre Therapieallergene verwendet werden müssen, die zunächst nur bei erwachsenen Patienten untersucht und zugelassen werden bzw. wurden. Es ist ohnehin fraglich, ob für doppelblinde, plazebokontrollierte Langzeitstudien über mindestens 5 Jahre ausreichend Studienprobanden im Kindes- und Jugendalter zu finden sein werden. Bedeutet dies doch auch, dass die Patienten in der Plazebogruppe einem gesteigerten Risiko bezüglich Neusensibilisierungen und Etagenwechsel ausgesetzt sind.

### Fazit

Das Primat der Evidenz-basierten Medizin und die Tatsache, dass über so viele Jahre für alle wichtigen Allergene sogenannte Individualrezepturen auf dem deutschen Markt waren, ohne dass die Hersteller Zulassungsstudien betrieben haben, sind ursächlich für die 2008 in Kraft getretene TAV. Im selben Jahr erschien eine Metaanalyse, die zu dem Schluss kam, dass es unzureichende Evidenz für die Wirksamkeit der SIT, egal in welcher Form und mit welchem Allergen, bei Kindern und Jugendlichen gibt [7]. Die Hoffnung, dass sich dies durch die

TAV in den nächsten 15 Jahren für die subkutane SIT grundsätzlich ändern könnte, ist gering. Sogar für die seit über 25 Jahren praktizierte sublinguale SIT liegen bisher keine Langzeitstudien für Kinder und Jugendliche vor. Die eigene ärztliche Erfahrung mit der 103 Jahre alten Spezifischen Immuntherapie und der kritische Blick auf einzelne, nolens volens auch kleinere Studien mit Kindern und Jugendlichen werden weiterhin die Entscheidung zur Auswahl eines Therapieallergens beeinflussen.

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

### Literatur

- [1] Verordnung über die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden, sowie über Verfahrensregelungen der staatlichen Chargenprüfung (Therapieallergene-Verordnung) Ausfertigungsdatum: 07.11.2008 „Therapieallergene-Verordnung vom 7. November 2008 (BGBl. I S. 2177)“
- [2] Englert L, May S, Kaul S, Vieths S. Die Therapieallergene-Verordnung. Hintergründe und Auswirkungen. Bundesgesundheitsbl 2012, 55: 351–357
- [3] Bartel D, Führer F, Vieths S. Staatliche Chargenprüfung von Allergenpräparaten. Bundesgesundheitsbl 2012, 55: 358–362
- [4] Vortrag Prof. S. Vieths (PEI) beim Allergiekongress in Bochum im September 2014. Kongressband.
- [5] Vieths S. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 3, 2012: 301–302
- [6] Kleine-Tebbe J. Die Glaskugel: Und wie wird's in 10 Jahren sein? Vortrag beim Allergiekongress in Bochum im September 2013. Kongressband.
- [7] Röder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 197–207

# Umweltmedizinische, toxikologische und allergologische Bedeutung von Aluminium in Kosmetikprodukten und Therapielösungen

Thomas Lob-Corzilius, Christliches Kinderhospital Osnabrück • Ulrich Umpfenbach, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Viersen

Als dritthäufigstes Element der Erdkruste ist Aluminium in vielen pflanzlichen Lebensmitteln und im Trinkwasser natürlicherweise enthalten und auch toxikologisch gut untersucht. Die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat eine tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (tolerable weekly intake, TWI) von 1 mg Aluminium je kg Körpergewicht für die orale Aufnahme über die Nahrung abgeleitet. Davon ist jedoch nur ein geringer Teil systemisch verfügbar! Für einen 60 kg schweren Erwachsenen gilt eine Dosis bis 8,6 µg als unbedenklich. Die Aluminiumaufnahme durch Nahrung und Trinkwasser variiert stark zwischen verschiedenen Regionen in Europa um einen mittleren Bereich von 0,2–1,5 mg/kg pro Woche für Erwachsene. Für Kinder (18 Monate bis 13 Jahre) werden Höchstwerte von 0,7–2,3 mg/kg pro Woche beobachtet.

Der Großteil des resorbierten Aluminiums wird vornehmlich über die Niere sehr schnell aus dem Plasma eliminiert. Langzeitbeobachtungen deuten aber an, dass ein kleiner Teil der aufgenommenen Menge mit so extrem langer Halbwertszeit wieder ausgeschieden wird, dass es zu einer Netto-Akkumulation kommt. Modell-schätzungen ergeben, dass etwa 1–2% einer resorbierten Dosis im Organismus

akkumulieren. Die darüber lebenslang angehäuften Gesamtbelastung („body burden“) mit Aluminium wird auf etwa 35 (5–60) mg Aluminium geschätzt. Ein wesentliches Speicherorgan stellt das Skelettsystem dar, ca. 1% der Gesamtmenge im Organismus befindet sich im Gehirn.

## Einsatz von Aluminium

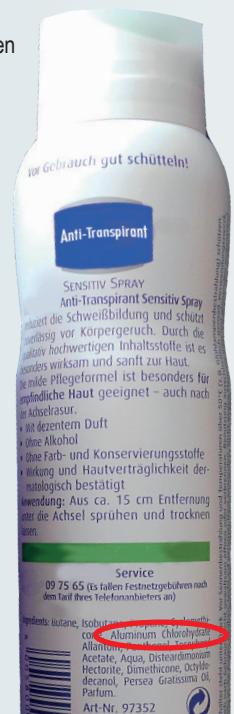
Aluminium wird aber auch in etlichen Körperpflegeprodukten und Kochutensilien wie in Medizinprodukten, so z.B. als Adjuvanz bei Allergietherapielösungen oder Impfungen benutzt. Zu beiden Verwendungsmöglichkeiten haben sich in den letzten Monaten zwei Bundesbehörden in offiziellen Verlautbarungen geäußert.

## Antitranspirantien, Körperpflegeprodukte und Verpackung

In der Stellungnahme Nr. 007/2014 des Bundesamts für Risikobewertung (BfR) vom 26. Februar 2014 wird u.a. die geschätzte Aluminiumaufnahme aus Antitranspirantien – also schweißhemmenden Mitteln – bewertet; daraus wird im folgenden auszugsweise zitiert:

Zur Bewertung „wurden die aus experimentellen Studien ermittelten Daten zur

dermalen Aufnahmen von Aluminium aus Antitranspirantien für gesunde sowie für geschädigte Haut“ zu Grunde gelegt. Die errechneten systemischen Aufnahmemengen liegen für die gesunde Haut mit rund 10,5 µg über den 8,6 µg pro Tag, die für einen 60 kg schweren Erwachsenen als unbedenklich angesehen werden. Sie liegen damit bei täglichem Gebrauch über der von der EFSA angegebenen tolerierbaren wöchentlichen Aufnahmemenge. Die Werte für geschädigte Haut, beispielsweise nach Verletzungen durch eine Rasur, liegen um ein Vielfaches darüber. Somit wird allein durch die tägliche Benutzung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants der TWI möglicherweise komplett ausgeschöpft.



Die meisten Antitranspirantien enthalten Aluminium.

## Erläuterung

Während der Einsatz bestimmter Aluminiumsalze durch die europäische Kosmetik-Verordnung auf maximal 20 % begrenzt ist, wird Aluminium-Chlorohydrat gegenwärtig nicht reguliert.

Nach Informationen des BfR sind Einsatzkonzentrationen von ca. 20% in Antitranspirantien durchaus üblich. Dies entspricht einem Aluminium-Anteil von ca. 5%. Schweißhemmend wirkt Aluminium zum einen durch die Eigenschaft, die Haut zusammenzuziehen (adstringierende Wirkung) und zum anderen durch die Bildung eines gelartigen Protein-Komplexes, der wie eine Art Pfropfen temporär die Ausführungsgänge der Schweißkanäle verschließt.

Neben aluminiumhaltigen Antitranspirantien gibt es eine Reihe anderer kosmetischer Mittel mit Aluminiumverbindungen, wie beispielsweise Lippenstifte, Zahnpasten, Cremes und Sonnenlotionen. Gerade letztere könnten durch die großflächige Anwendung den Eintrag von Aluminium aus kosmetischen Mitteln signifikant erhöhen. Weiterhin sind Aluminium-Chlorohydrat-haltige (5%) Hautschutzcremes, zur Anwendung vor allem bei verletzter Haut, am Markt erhältlich. Der Hersteller empfiehlt eine tägliche, mehrmalige Anwendung.

## Risikoabschätzung

Wissenschaftliche Unsicherheiten bestehen derzeit aber noch u.a. in Bezug auf die tatsächliche Penetrationsrate und die Langzeitfolgen chronischer Aluminiumexposition.

Auch wenn ein kausaler Zusammenhang von erhöhter Aluminiumaufnahme und dem Auftreten von Brustkrebs bzw. der Alzheimer-Krankheit bisher wissenschaftlich nicht belegt werden konnte, sollte aufgrund der nachgewiesenen Entwicklungs- und Neurotoxizität von Aluminium die Gesamtexposition des Verbrauchers nicht dazu führen, dass der TWI dauerhaft überschritten wird.

Die individuelle Aluminiumaufnahme durch Antitranspirantien wird vor allem dadurch gesenkt, indem diese nicht un-

mittelbar nach der Rasur bzw. bei geschädigter Achselhaut auf die Haut aufgebracht werden. Ein freiwilliger Verwendungshinweis („Nicht auf verletzter Haut“) existiert bereits in einigen Ländern der EU und wird derzeit in weiteren Ländern, beispielsweise in Österreich, diskutiert. Zudem sind Deodorantien ohne Aluminiumsalze im Handel erhältlich.

Aus Sicht des BfR ist eine unnötige Aluminiumaufnahme vermeidbar, die auch durch den unsachgemäßen Gebrauch von Alufolie, Alu-Grillschalen oder unbeschichtetem Alu-Geschirr bedingt ist. Mit Blick auf die erhöhte Löslichkeit von Aluminium unter dem Einfluss von Säure und Salz sollten diese Produkte insbesondere nicht für die Aufbewahrung oder das Abdecken von sehr sauren oder salzigen Lebensmitteln verwendet werden.

## Aluminium in Therapieallergenen

Das Paul-Ehrlich-Institut hat am 21.1.2014 eine umfangreiche Sicherheitsbewertung publiziert [3], die aufgrund vermehrter Anfragen zu möglichen Risiken durch Aluminium in Therapieallergenen erfolgte.

Diese mündet in der Zusammenfassung:

*„Es sind keine wissenschaftlichen Daten bekannt, die eine Gefährdung von Kindern oder Erwachsenen durch eine subkutane Immuntherapie mit aluminiumhaltigen Adjuvantien gezeigt haben, der Beitrag einer Behandlung mit aluminiumhaltigen Therapieallergenen zur lebenslangen Akkumulation von Aluminium im Organismus ist im Vergleich zur Aufnahme von Aluminium aus anderen Quellen als gering einzustufen. Die derzeitige Datenlage lässt auch keine Erhöhung des Risikos erkennen, Allergien zu entwickeln. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Aluminium-adjuvantierten Allergenen ist positiv. Nachzeitigem Kenntnisstand liegen keine Gründe vor, die Praxis der Anwendung von zugelassenen Therapieallergenen, die mit Aluminium adjuvantiert sind, zu ändern.“*

## Erläuterung

Derzeit gibt es in Deutschland insgesamt 210 zugelassene Therapieallergene zur subkutanen Anwendung bei unterschiedlichen Allergien. 90% werden mit Aluminiumhydroxid als Adjuvans hergestellt. Bei den anderen Präparaten handelt es sich entweder um Therapieallergene ohne Adjuvantien (insbesondere Therapieallergene zur Behandlung von Insektengiftallergien) oder um Präparate mit Tyrosin als Adjuvans.

Die Verwendung von Aluminiumhydroxid als Adjuvans in Produkten zur Spezifischen Immuntherapie (SIT) ist seit vielen Jahrzehnten etabliert. Die Allergene (Antigene) sind dabei an schwerlösliches Aluminiumhydroxid adsorbiert. Dabei verstärken die Adjuvantien die immunologische Wirkung dieser Allergene und wirken als Depot. Somit trägt der Einsatz von Adjuvantien zum therapeutischen Erfolg und der Verträglichkeit dieser Arzneimittel wesentlich bei.

Der Aluminiumgehalt ist durch das Europäische Arzneibuch auf 1,25 mg pro Dosis beschränkt. Die derzeit auf dem deutschen Markt befindlichen zugelassenen Produkte mit Aluminium enthalten 0,133–1,135 mg/ml Aluminiumhydroxid, was auch der jeweiligen Menge pro Erhaltungsdosis bei einer SIT entspricht. Adjuvantien sind pharmazeutische Hilfsstoffe und daher nach § 11 AMG qualitativ, aber nicht quantitativ in der Packungsbeilage anzugeben.

## Mögliche Nebenwirkungen

Bekannte, seltene lokale Nebenwirkungen sind Fremdkörperreaktionen (Granulombildung) an der Injektionsstelle, die in der Regel im zeitlichen Verlauf wieder verschwinden. Die Häufigkeit scheint von der Art des verwendeten Extraktes und der Applikation (erhöht bei versehentlich intradermaler Applikation) abzuhängen.

Insgesamt wird das Sensibilisierungspotenzial von Aluminium als sehr gering eingeschätzt. Kontaktallergien gegen Aluminium sind in der Literatur beschrieben, aber offenbar selten. Die wie-

derholte Applikation aluminiumabsorbierter Allergene führt nachweislich zu einer Erhöhung der normalen IgG-Immunität und zu einer Reduktion allergieauslösender IgE-Antikörper und damit zur ursächlichen Therapie der Allergie.

## Risikoabschätzung

Die als Adjuvantien eingesetzten Aluminiumsalze sind schlecht wasserlöslich und liegen nach Injektion unter der Haut als Mikropartikel vor, die wegen der schlechten Löslichkeit sehr langsam bioverfügbar sind. Parallel zur langsamen Auflösung werden die Aluminium-Partikel auch von Immunzellen aufgenommen, in denen sie ihre immunverstärkende Wirkung auslösen. Bislang gibt es jedoch keine Studien an Menschen, in denen Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption von Aluminium nach einer Impfung/Allergenapplikation direkt untersucht wurde. Normalwerte der Aluminiumkonzentration im Plasma beim Menschen werden in der Literatur mit 2–7 µg/l angegeben. Es existiert derzeit kein

aktueller Referenzwert für Deutschland. Für eine wiederholte (20-fache) subkutane Applikation von Aluminiumlaktat wurde im Tierversuch an Kaninchen ein sogenannter „no observed effect level“ (NOEL) von 0,7 mg/kg pro Tag ermittelt. Unter Berücksichtigung des kalorischen Grundumsatzes für einen 70 kg schweren Erwachsenen berechnet sich daraus eine humane Äquivalentdosis von 23 mg Aluminium, was mindestens der 20-fachen Aluminiummenge in Therapieallergenen (0,1–1,1 mg/Dosis, s.o.) entspricht.

Während einer dreijährigen Erhaltungstherapie (acht Applikationen pro Jahr im sechswöchigen Abstand) mit einem Allergen, das 0,5 mg Aluminium/Dosis enthält, wird kumulativ eine Gesamtdosis von 12 mg Aluminium vom Körper aufgenommen. Bei 2-prozentiger Retention würden sich darüber 0,24 mg Aluminium zu der lebenslang akkumulierenden Menge addieren. Der Beitrag einer Behandlung mit aluminiumhaltigen Therapieallergenen ist daher im Vergleich zum lebenslang angehäuften „body burden“ aus anderen Quellen als gering einzustufen.

*Dr. med. Thomas Lob-Corzilius  
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin,  
Kinderpneumologie, Allergologie,  
Umweltmedizin  
Christliches Kinderhospital  
Johannisfreiheit 1, 49074 Osnabrück  
E-Mail: t.lob@ckos.de*

*Dr. med. Ulrich Umpfenbach  
Kinder- und Jugendarzt, Kinderpneumologie,  
Umweltmedizin  
Venloer Str. 67, 41751 Viersen  
E-Mail: info@kinderarzt-umpfenbach.de*

## Literatur

- [1] www.bfr.bund.de, Nr. 007/2014 des BfR vom 26. Februar 2014. Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei.
- [2] www.bfr.bund.de, FAQ des BfR vom 26. Februar 2014. Fragen und Antworten zu Aluminium in Lebensmitteln und verbrauchernahen Produkten
- [3] www.pei.de/DE/anzweitsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapieallergenen.html?nn=465

## Allergien bei Kindern und Jugendlichen

Ludger Klimek, Oliver Pfaar, Ernst Rietschel

Gebunden, 504 Seiten, 89 Abb., 80 Tab., 8 Handouts zum Download, Schattauer Verlag, Stuttgart 2013, ISBN 978-3-7945-2728-1  
€ 89,99 (D) / € 92,60 (A)

Das im November 2013 erschienene Handbuch „Allergien bei Kindern und Jugendlichen – Grundlagen und klinische Praxis“ führt die Tradition des Lehrbuchs „Pädiatrische Allergologie und Immunologie“ von Ulrich Wahn in kompakter Form erfolgreich weiter.

Die Autoren gliedern ihr Buch in vier übersichtliche Bereiche: Grundlagen, diagnostische Verfahren, Therapieprinzipien und Krankheitsbilder. Im ersten Bereich werden neben der Immunologie auch die Anatomie und die Funktion der Atemwege, des Gastrointestinaltrakts und der Haut besprochen. Besonders wertvoll ist aber auch das Kapitel Allergenkunde, dem 60 Seiten gewidmet werden.

Im zweiten Abschnitt, diagnostische Verfahren, werden neben Routineuntersuchungen auch

Spezialuntersuchungen wie bronchiale Provokationstests und neue Verfahren wie die Messung des exhalativen NO oder die molekulare Komponentendiagnostik übersichtlich dargestellt.

Im Abschnitt Therapieprinzipien werden die Bereiche primäre Prävention, Allergenkarrenz, allergiereduzierte Säuglingsnahrung, aber auch Pharmakotherapie und spezifische Immuntherapie abgehandelt. Abgerundet wird dieser Bereich mit Kapiteln zu den Themen Schulung sowie komplementäre und alternative Behandlung.

Auf knapp 140 Seiten werden dann die wesentlichen Krankheitsbilder der pädiatrischen Allergologie einzeln besprochen. Jedes Kapitel für sich ist übersichtlich gegliedert, wichtige Punkte werden in Kästen hervorgehoben. Ein Fazit und die Literaturangaben runden das jeweilige Kapitel ab.

Ergänzend finden sich im Internet acht Handouts,



die sich sowohl an Ärztinnen und Ärzte wie auch an Patienten wenden. Diese können kostenlos als Zusatzmaterial heruntergeladen werden.

Das Hardcover überzeugt durch sein kompaktes Format. Die Texte sind sämtlich klar formuliert und gut lesbar, das Inhaltsverzeichnis umfassend. So nimmt man das Buch gerne in die Hand und findet rasch die gesuchte Information.

Dem allgemeinpädiatrisch tätigen Praktiker, aber auch

Kollegen in Aus- und Weiterbildung in der pädiatrischen Allergologie kann dieses kleine, aber feine Buch eine wertvolle Hilfe im Alltag sein.

*Dr. med. Michael Gerstlauer  
Klinikum Augsburg,  
II. Klinik für Kinder und Jugendliche*

## Klosterfrau-Forschungspreise 2014 für Wissenschaftler aus Kopenhagen und Tübingen

Zwei Wissenschaftler aus pädiatrischen Forschungszentren wurden im März im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung von DGP und GPP mit den diesjährigen Klosterfrau-Forschungspreisen ausgezeichnet.

Den „International Klosterfrau Award for Research of Airway Diseases in Childhood“ erhielt Dr. med. Klaus Bønnelykke (Danish Pediatric Asthma Center, Universität Kopenhagen/Dänemark). Er entdeckte bei Kindern mit schwerem Asthma und häufigen Asthmaexazerbationen einen in diesem Zusammenhang bisher noch nicht beschriebenen Genlocus. Es handelt sich um den CDHR3-Genlocus, der in der untersuchten Kohorte im Vergleich zu Kontrollkindern eine genetische Variante aufwies: das Risiko-Allel rs6967330. Dieses Risiko-Allel war statistisch signifikant mit der klinischen Manifestation des Asthmas im Alter von unter sechs Jahren und gleichzeitig häufigen Krankenhausaufenthalten aufgrund einer Asthmaexazerbation verknüpft. Das CDHR3-Gen exprimiert ein transmembranäres Protein aus der Cadherin-Familie, das u.a. für den Zusammenhalt von Zellverbänden wichtig ist. Dieses Protein wird im Epithel der Atemwege gebildet. Durch den jetzt identifizierten Polymorphismus eines Genteils von CDHR ist das Gesamtprotein offensichtlich nicht mehr voll funktionsfähig und es entstehen kleine „Lücken“ im schützenden Epithel der Atemwege. Diese Lücken sind möglicherweise die Einfallstore für Erkältungsviren wie das Rhinovirus oder verschiedene Bakterien, die dann in den tieferen Gewebeschichten eine Infektion hervorrufen. Auch atemwegsirritierende Stoffe wie z.B. Zigarettenrauch oder aerogene Umweltschadstoffe können die Atembarriere so leichter überwinden.

Der gefundene Genpolymorphismus bietet eine plausible Erklärung für die hohe Anfälligkeit der Kinder für Asthmaexazerbationen. Gleichzeitig unterstreichen die Forschungsergebnisse, wie wichtig ein strukturell und funktionell intaktes Atemwegsepithel ist. Ist seine Funktion gestört, z.B. aufgrund eines mutierten Gens wie CDHR3, werden die Träger anfällig gegenüber Infektionen und Umweltreizen und leiden unter häufigen Asthmaexazerbationen.

Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Michael S. D. Kormann wurde mit dem „International Klosterfrau Grant for Research of Airway Diseases in Childhood“ ausgezeichnet. Der Assistenzprofessor in der Abteilung für pädiatrische Infektiologie und Immunologie der Universität Tübingen mit Forschungsschwerpunkt translationale Genomik und Gentherapie hat eine neuartige Gentherapie beim allergischen Asthma weiterentwickelt. Kormann nutzte die Erkenntnisse immunologischer Grundlagenforschung allergischer Reaktion, derzufolge Allergiker häufig eine zu geringe Aktivität von T-regulatorischen Zellen haben. Die Tübinger Wissenschaftler entwickelten ein



Die Preisträger gemeinsam mit der Vorsitzenden der internationalen Expertenjury, Prof. Dr. Gesine Hansen: v.l. Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Michael S. D. Kormann (International Klosterfrau Grant for Research of Airway Diseases in Childhood), Prof. Dr. Gesine Hansen, Dr. med. Klaus Bønnelykke (International Klosterfrau Award for Research of Airway Diseases in Childhood 2014).

Foto: Jan Rathke

chemisch modifiziertes Transkript von FOXP3 (FOXP3-mRNA), verarbeitet als Spray, das im Asthma-Mausmodell bei Allergenprovokation sowohl präventive als auch therapeutische Effekte zeigte. FOXP3 ist ein Transkriptionsfaktor, der über die T-regulatorischen Zellen die allergische Reaktion abmildern kann. Der erste Schritt in der Entwicklung neuartiger genbasierter Arzneimittel für die Prävention und Behandlung von allergischem Asthma ist damit vollzogen.

Der „International Klosterfrau Award for Research of Airway Diseases in Childhood 2014“ ist mit 30.000 Euro, der „International Klosterfrau Grant for Research of Airway Diseases in Childhood“ mit 20.000 Euro dotiert. Beide Preise zeichnen Wissenschaftler aus, die wichtige Ergebnisse zur Grundlagenforschung, Diagnostik und Therapie von kindlichem Asthma bronchiale beigetragen haben.

### CELESTAMINE® N 0,5 liquidum mit neuer Formulierung

Seit kurzem ist CELESTAMINE® N 0,5 liquidum (Betamethason), eine für Insektengiftallergiker zugelassene Glukokortikoid-Lösung zum Einnehmen, mit veränderter Zusammensetzung und neuem Orangengeschmack wieder verfügbar.

Mit der neuen Formulierung und der ebenfalls geänderten Verpackung hat MSD das Notfallmedikament in der Handhabung verbessert und die Lagerungsbedingungen alltagstauglicher gestaltet.

Folgende Änderungen in der Zusammensetzung von CELESTAMINE® N 0,5 liquidum wurden durchgeführt:

- Wegfall und Ersatz der Hilfsstoffe Natriumbenzoat (Konservierungsmittel) und Sucrose durch Sucralose und Glycerol bedingen eine veränderte Haltbarkeit von nun 24 Monaten. Die Verbrauchsfrist von 3 Monaten nach Anbruch bleibt unverändert.
- In der Originalverpackung (Lichtschutz) kann das Medikament nun ohne besondere Lagerbedingungen (Temperatur!) aufbewahrt werden.

- Die neue bruchssichere Messpipette aus Kunststoff ist jetzt im Flaschenverschluss integriert, die vormalige Glaspipette entfällt.
- Die bisherige Geschmacksrichtung „Schokolade/Blutorange“ wurde auf „Orange“ geändert.
- Die Zulassungen für die Indikationen „akute schwere Hauterkrankung“, „akuter Asthmaanfall“ und „Aspirationspneumonie“ entfallen.

Mit CELESTAMINE® N 0,5 liquidum ist eine Glukokortikoid-Lösung zum Einnehmen verfügbar, mit der rasch maximale Plasmaspiegel erreicht werden können. Die veränderten Lagerungsbedingungen sowie die neue Messpipette erleichtern ein ständiges Mitführen und den Einsatz im Notfall, wobei nach einem Bienen- oder Wespenstich bei Insektengift-Allergie der gesamte Inhalt einer Flasche mit 15 mg Betamethason auf einmal eingenommen werden soll.

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





2. – 4. Oktober 2014 in Wiesbaden

# 9. Deutscher Allergiekongress

**Sehr geehrte Kolleginnen,  
sehr geehrte Kollegen,**

wir laden Sie herzlich zum 9. Deutschen Allergiekongress (DAK) vom 2. bis 4. Oktober 2014 in die wunderschönen Räume 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 Al-

lergiekongress zahlreiche interaktive Seminare, Pro- & Contra-Debatten (AllergoArena), „hands on“-Kurse (AllergoActive), praxisnahe Fortbildungssymposien (AllergoCompact) und Plenarvorträge im gesamten Spektrum der Allergologie bieten:

#### Plenum

Übersichtsvorträge zu aktuellen Themen  
**AllergoCompact**  
Die wichtigsten Themen der Allergologie für Sie zusammengefasst

#### AllergoActive

Interaktive Seminare mit praktischen Übungen und Anleitungen

#### AllergoArena

Pro & Con-Debatten mit TED-Beteiligung des Auditoriums

#### AllergoConnect

Geschwestersymposien mit anderen Fachgesellschaften

#### AllergoCase

Spannende Fälle aus Klinik und Praxis

#### AllergoPaper

Update zu den interessantesten Publikationen der letzten Jahre

#### AllergoScience

Wissenschaftliche Seminare

Im Jahr 2014 ist der 9. DAK 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

### Veranstalter

AKM Allergiekongress und Marketing GmbH  
Kölner Straße 133  
42651 Solingen  
Geschäftsführerin: Stephanie Glock

für



### Kongresspräsidenten

Prof. Dr. med. Ludger Klimek  
Prof. Dr. med. Wolfgang Schlenker

### Kongresszeiten und -ort

Donnerstag, 02.10.2014	09:00 – 18:30 Uhr
Freitag, 03.10.2014	09:00 – 18:30 Uhr
Samstag, 04.10.2014	09:00 – 14:00 Uhr
Kurhaus Wiesbaden, 65189 Wiesbaden	

### Information und Anmeldung

[www.allergiekongress.de](http://www.allergiekongress.de)

### Kongressorganisation/Teilnehmerregistrierung

wikonect GmbH  
Hagenauer Str. 53, 65203 Wiesbaden  
Tel.: +49 (0) 611 - 20 48 09 22  
E-Mail: [info@wikonect.de](mailto:info@wikonect.de)

wichtige und aktuelle Neuerungen für den praktischen Alltag zu informieren, sich mit Experten und Kollegen auszutauschen und letztlich auch alte Freundschaften zu pflegen und neue zu schließen. Das Get-together in der Industrieausstellung 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. L. Klimek  
Prof. Dr. med. W. Schlenker

## Programmhilights

### ■ Plenum:

#### *Nahrungsmittelallergien im Fokus*

Donnerstag, 02.10.2014, 13:30–15:00 Uhr

Die Diagnostik der Nahrungsmittelallergien ist eine oft kräftezehrende Herausforderung. In dieser Sitzung wird anhand neuester Daten gezeigt, wie häufig tatsächlich von einer echten Allergie auszugehen ist und es wird erläutert, welche Wege zu einer klaren Diagnose führen. Es wird aber auch berichtet, warum eine gute Diagnostik so wichtig ist: Es geht neben dem Schutz vor allergischen Reaktionen vor allem um die Lebensqualität.

#### *Dermatologische Allergien*

Donnerstag, 02.10.2014, 13:30–15:00 Uhr

Die Neurodermitis ist ein komplexes chronisches Krankheitsbild im Spannungsfeld von genetisch fixierter Krankheitsbereitschaft und multiplen Trigger-Faktoren aus der Umwelt mit jeweils unterschiedlicher und auch wechselnder Bedeutung für den einzelnen Patienten – eine Herausforderung für Arzt, Patienten und soziales Umfeld. Entsprechend komplex und individuell sowie phasengerecht angepasst muss auch das Management dieses Krankheitsbildes sein. In der Sitzung erwartet Sie ein Update bezüglich Diagnostik und Therapie.

### ■ AllergoCompact

#### *Urtikaria: Mit dem Wissen wächst der Zweifel*

Donnerstag, 02.10.2014, 17:30–19:00 Uhr

Urtikaria ist eine der häufigsten Hauterkrankungen. Neben der Dauer der Erkrankung ist die Art des Auftretens der Symptome (spontan oder induzierbar) für die Subtypisierung entscheidend. Neue validierte Scores zu Krankheitsaktivität, Lebensqualität und Krankheitskontrolle ermöglichen es, das Erkrankungsmaß genau zu definieren. Das Management der Urtikaria (Diagnostik und Therapie) wird ebenso diskutiert wie offene Fragen zu Krankheitsursache und Wirkmechanismen möglicher Therapieoptionen.

#### *DGAKI – Sektion Umwelt- und Arbeitsmedizin: Expositionen und Allergien – Was gibt es Neues und wie wird es quantifiziert?*

Freitag, 03.10.2014, 09:00–10:30 Uhr

In diesem AllergoCompact werden Sie Neues über die Vielfalt der Allergene in der Außenluft, in den Innenräumen und im beruflichen Umfeld erfahren. Auch Rahmenbedingungen wie Schadstoffe, Feinstaub und andere Koexpositionen werden beleuchtet. Thema ist auch die messtechnische Quantifizierung. Strategien und Methoden zur Bestimmung von Allergenkonzentrationen und ihre praktische Anwendung werden dargestellt.

#### *DGAKI – Sektion Pneumologie und Sektion Umwelt und Arbeitsmedizin: Update: Schimmelpilze und Atmung*

Freitag, 03.10.2014, 13:30–15:00 Uhr

Praxisnahe Tipps und Tricks zum Umgang mit Schimmelpilzen und der Frage nach Schimmelpilzallergie.

### ■ AllergoActive

#### *Nahrungsmittelallergien: Praktische Umsetzung der Kooperation von Allergologen und Ernährungstherapeuten*

Samstag, 04.10.2014, 11:15–12:15 Uhr

Hier erhalten Sie einen Einblick in die Zusammenarbeit zwischen Allergologen und Ernährungstherapeuten und die sich daraus ergebenden Vorteile. Es wird aufgezeigt, wie die ärztliche Diagnostik durch eine umfassende Ernährungsanamnese – und andersherum – ergänzt wird, um daraus konkrete Therapieempfehlungen zum Wohl des Patienten abzuleiten. Die praktische Gestaltung der Kooperation wird anhand konkreter Fälle verdeutlicht.

### ■ AllergoArena

#### *Vitamin D hilft gegen Asthma – Pro und Con*

Donnerstag, 02.10.2014, 10:30–11:00 Uhr

Über den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegeln und Asthma bzw. Allergien

wurde in jüngster Zeit intensiv geforscht und diskutiert. Einerseits wurde ein Vitamin-D-Mangel für die Entstehung und Ausprägung allergischer Erkrankungen verantwortlich gemacht, andererseits wurde eine Vitamin-D-(Über-)Substitution in Verbindung mit der vermehrten Allergieentstehung gesehen.

Während experimentelle und präklinische Studien Vitamin D eher eine protektive Rolle in der Allergieentstehung zuschreiben, zeigen klinische Daten weniger eindeutige Ergebnisse. Dieses Paradoxon werden die Referenten darstellen und hieraus ihre Schlussfolgerungen ableiten: eine sicherlich sehr spannende und vor allem alltagsrelevante Diskussion!

### ■ AllergoConnect

#### *Einschränkungen von Sinnesfunktion und Schlaf bei Allergien*

Samstag, 04.10.2014, 09:00–10:30 Uhr

Neben den klassischen Symptomen der allergischen Rhinitis sind die assoziierten Störungen von Sinnesfunktionen und Schlaf zunehmend von Interesse. Müdigkeit, Schläfrigkeit und schlafbezogene Atemstörungen bei Erwachsenen und Kindern wurden nachgewiesen und können durch eine anti-allergische Therapie behandelt werden.

Auch das Riechvermögen kann erheblich beeinträchtigt werden mit Auswirkungen auf Ernährung, Wohlbefinden und zwischenmenschliche Kontakte. Das Hören und die Tubenfunktion führen hauptsächlich bei Kindern mit Atemwegsallergien zu Problemen. Bei Tauchern, Piloten, Musikern und anderen Berufsgruppen können sie jedoch auch sozialmedizinisch von erheblicher Relevanz sein.

Insgesamt wird dieses Symposium viele neue und interessante Aspekte zu einem viel zu wenig beachteten Bereich der Allergologie bringen: Es lohnt sich, dabei zu sein!

Das vollständige Programm ist unter [www.allergiekongress.de](http://www.allergiekongress.de) einsehbar.

17./18. Oktober 2014 in Wangen

# 28. Jahrestagung der AGPAS

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir möchten Sie sehr herzlich zur 28. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd (AGPAS) in die ehemals Freie Reichsstadt Wangen im Allgäu einladen.

Tagungsort sind die Fachkliniken Wangen, die deutschlandweit als Kompetenzzentrum der Pneumologie und Allergologie sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche bekannt sind.

Wir hoffen, das vorliegende Programm spricht Sie an und der Vorstand der Fachgesellschaft sowie die Tagungsleitung können Sie im Herbst im Allgäu begrüßen.

Ziel der Tagung ist, die von der AGPAS vertretenen Inhalte auf breiter Basis praxisrelevant darzustellen. Im Programm wurde versucht, das Spektrum der pädiatrischen Allergologie, der Pneumologie und auch der Schlafmedizin abzubilden und sowohl die Interessen der niedergelassenen Kollegen als auch die der Kliniker einzubinden.

Die begleitenden Seminare wenden sich an Kollegen mit Interesse an pneumologisch-allergologischer Arbeit. Des Weiteren stehen Seminare für MFAs und Kinderkrankenschwestern auf dem Programm. Um eine Teilnahme an zwei der Parallelseminare zu ermöglichen, werden diese Kurse teils zeitversetzt doppelt angeboten.

Wir hoffen, dass unser Angebot mit seiner Kombination unterschiedlicher Bereiche der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie Ihr Interesse und Ihre Aufmerksamkeit findet und freuen uns auf eine lebhaft und abwechslungsreiche Tagung in Wangen.

Dr. med. Armin Grübl  
Dr. med. Thomas Spindler

## Programm

### Freitag 17.10.

#### Ärzte-Seminare

- 08:00 – 12:00 Bronchoskopiekurs für Anfänger  
08:00 – 12:00 Ich sehe was, was Du nicht siehst: Röntgendiagnostik des Thorax in der Pädiatrie

#### Seminare für MFAs und Pflegepersonal

- 10:00 – 10:45 und 11:00 – 11:45 Uhr  
• Inhalationssysteme maßgeschneidert  
• Neurodermitis: Wie pflege ich was?  
• Nahrungsmittelallergie – wie berate ich meine Patienten richtig?  
• Hyposensibilisierung – wie geht's ohne Probleme?

#### Hauptprogramm:

- 12:30 Eröffnung  
12:45 Vom Spezialisten für den Praktiker: PädExpert – Das Modell Telemedizin des BVKJ Bayern  
13:30 Industriesymposium  
14:15 – 14:30 Industrieausstellung

#### Untere Atemwege

- 14:30 – 15:10 Rationale Therapie bei Pneumonien – muss es immer ein Antibiotikum sein?  
15:10 – 15:50 Zilienfunktionsstörung – wann sollte man dran denken?  
15:50 – 16:20 Industrieausstellung

#### Allergologie

- 16:20 – 16:50 Allergiediagnostik rational umgesetzt  
16:50 – 17:20 Allergieprävention 2014: alter Wein in neuen Schläuchen?  
17:20 – 17:50 Chronische Urtikaria – Diagnostik und Therapieoptionen  
18:00 – 18:30 Mitgliederversammlung der AGPAS

### Samstag 18.10.

#### Highlights 2013/14

- 09:00 – 09:45 Highlights der pädiatrischen Pneumologie/Impf-Update Pneumokokken/Influenza 2014  
09:45 – 10:30 Highlights der pädiatrischen Allergologie 2014  
10:30 – 11:00 Industrieausstellung

#### Obere Atemwege

- 11:00 – 11:30 Chronische Rhinitis – was tun?  
11:30 – 12:00 Stridor – was kann dahinter stecken?  
12:00 – 12:30 Schlafbezogene Atmungsstörungen – ein Grund für Schulversagen?  
12:30 – 13:30 Mittagspause mit Büffett in der Industrieausstellung

#### Allgemeine Themen

- 13:30 – 13:55 Rauchprävention/Raucherentwöhnung – was hilft wirklich?  
13:55 – 14:20 Hilfe, ich bin Nahrungsmittelallergiker! Fallstricke in der Nahrungsmitteldeklaration  
14:20 – 14:40 Rehabilitation bei Atemwegserkrankungen leicht gemacht  
14:40 – 15:00 Tuberkulosedagnostik 2014 – Sinnvolles und Unsinniges  
15:00 – 15:30 Industrieausstellung  
15:30 – 16:00 Chronische Bronchitis bei Säuglingen und Kleinkindern – ist eine antibiotische Therapie indiziert?  
16:00 – 16:15 Abschluss der Tagung

Alle weiteren Informationen zur Tagung inkl. Referenten und Hinweisen zur Anmeldung finden Sie auf der Website der AGPAS unter [www.agpas.de](http://www.agpas.de)

# Babyschwimmen – nützlich oder riskant?

## Liebe Eltern,

Babyschwimmen erfreut sich bei jungen Familien großer Beliebtheit. Mehr als ein Drittel der Säuglinge nimmt heute an Babyschwimmkursen teil. Fast überall, wo ein Schwimmbad zur Verfügung steht, finden sich auch entsprechende Anbieter von Kursen.

Dieser Elternratgeber soll Ihnen einige wichtige Informationen zum Babyschwimmen aus Sicht von tauch- und umweltmedizinisch erfahrenen Kinder- und Jugendärzten nahebringen.

## Asthma-Risiko durch Babyschwimmen

Die Diskussion um Asthma-Risiken durch Babyschwimmen wurde im Jahre 2011 durch eine Verlautbarung des Umweltbundesamts wieder angestoßen, wonach „Verdachtsmomente bestehen, dass Schwimmen in gechlortem Beckenwasser insbesondere durch das Babyschwimmen Asthma auslösen kann“. Deshalb wurde vor allem bei allergiegefährdeten Kindern unter zwei Jahren vom Babyschwimmen abgeraten.

Verantwortlich für diese Verdachtsmomente wird vor allem Trichloramin gemacht. Es entsteht als Nebenprodukt der Desinfektion von Schwimm- und Badewasser aus der Reaktion von Chlor mit Schweiß und Urin und verursacht den typischen Badehallengeruch.

In Deutschland wurden damals Trichloraminkonzentrationen bis zu 0,5 mg/m<sup>3</sup> gemessen. Als gesundheitlich unbedenklich gelten Trichloramingehalte in der Hallenbadluft unterhalb von 0,2 mg/m<sup>3</sup>. Dieser Wert wird für Deutschland mittelfristig angestrebt.

*Früh vertraut mit dem nassen Element: Babyschwimmen kann den Spaß am Umgang mit dem Wasser fördern. Allerdings birgt die fehlende Angst auch Risiken.*



Foto: Fotolia

Solange dies aber nicht überall erreicht ist, sollten Sie sich im Rahmen der U4–U7 individuell von Ihrem Kinder- und Jugendarzt beraten lassen, wenn Ihre Familie ein hohes Allergierisiko oder bereits allergisch erkrankte Kinder hat. In der Regel ist dann eine Zurückhaltung beim Babyschwimmen sinnvoll.

Ferner sollen Sie als Eltern wissen, dass die gründliche Körperreinigung vor dem Schwimmen wichtig ist, um die Stickstoffeinträge ins Wasser zu reduzieren. Dadurch entsteht weniger Trichloramin.

Im Allgemeinen gilt: Je weniger „chlorig“ ein Hallenbad beim Betreten riecht, um so niedriger ist der Trichloramingehalt und um so ungefährlicher ist das Babyschwimmen. Ansonsten fragen Sie den Betreiber danach, ob Messergebnisse vorliegen.

## Infektionen durch Babyschwimmen

Kinder, die am Babyschwimmen teilnehmen, haben Studien zufolge im ersten Lebensjahr etwas häufiger Infektionen. Es kommt zu einer leichten Steigerung von Infektionen der Atemwege und

der Ohren. Diese finden sich aber auch im späteren Alter bei regelmäßigen Schwimmbadbesuchern leicht gehäuft. Deutlich ist jedoch der Unterschied bei Magen-Darm-Infektionen; hier erkranken die Babyschwimmer häufiger als die Nicht-Babyschwimmer. Die Ursache liegt wahrscheinlich darin, dass die Säuglinge beim Babyschwimmen nicht unerhebliche Mengen des Badewassers schlucken.

## Impfungen und Babyschwimmen

Seit August 2013 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland für alle Säuglinge die Schutzimpfung gegen Rotaviren. Rotaviren gehören in den ersten drei (bis fünf) Lebensjahren zu den häufigsten Erregern von Magen-Darm-Infektionen. Um das erhöhte Risiko durch Babyschwimmen zu vermindern, sollte die Impfung gegen Rotaviren vor dem Beginn des Babyschwimmens abgeschlossen sein.

Da in den 14 Tagen nach der ersten Rotavirus-Impfung bis zu 50 Prozent der Kinder die Impfviren mit dem Stuhlgang ausscheiden, sollte auch in diesem Zeit-

raum auf das Babyschwimmen verzichtet werden.

Bezüglich anderer Impfungen sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, sondern nur die üblichen Empfehlungen des Kinder- und Jugendarztes zu körperlichen Aktivitäten („Sport“) einzuhalten.

### Risiko durch Untertauchübungen

2012 ist es im Rahmen einer Untertauchübung zu einem Ertrinkungsunfall eines sechs Wochen alten Säuglings gekommen. Der Säugling hat das Ereignis zum Glück überlebt. Bei den Untertauchübungen soll ein Atemanhalte-Reflex ausgenutzt werden; dieser verschwindet im ersten Lebensjahr aber individuell sehr unterschiedlich. Bei einigen Säuglingen ist er bereits nach wenigen Wochen nicht mehr vorhanden, so dass es dann zu Ertrinkungsunfällen kommen kann. Am sichersten ist es deshalb, auf die Untertauchübungen ganz zu verzichten.

### Mehr Sicherheit durch Babyschwimmen?

Es gibt bisher keinen gesicherten Nachweis, dass Babyschwimmen für die weitere Entwicklung der Kinder oder für den Umgang mit dem Wasser – bis hin zu einer gesteigerten Selbstrettungsfähigkeit – förderlich ist.

Gleichwohl finden sich im Internet viele anekdotische Berichte und auch Filme, in denen sich kleine Kinder nach Stürzen aus dem Pool selbst retten. Der wissenschaftliche Beweis für diese Schilderungen steht bis heute aus!

Vielmehr ist heute anerkannt, dass Kinder erst im Alter von vier bis fünf Jahren ihre motorischen Fähigkeiten soweit entwickelt haben, dass sie richtig schwimmen lernen können.

### Förderung der Entwicklung durch Babyschwimmen?

Es ist kaum möglich, wissenschaftliche Studien zu planen, die isoliert den Einfluss von Babyschwimmen auf die spätere Entwicklung bewerten oder auch nur

### Empfehlungen zum Babyschwimmen

- Abschluss der Rotavirus-Impfung vor Kursbeginn.
- Wassertemperatur mindestens 30°C (besser 33°C).
- Schwimmbäder mit geringem bzw. nicht wahrnehmbarem Chlorgeruch und niedrigen Beckenrändern bevorzugen, dies bedeutet eine niedrige Trichloraminbelastung.
- Ausgiebiges Duschen von allen Eltern und Kindern vor jeder Kursstunde.
- Schwimmwindeln für die Kinder.
- Kein Untertauchen der Kinder (wenn nicht sicher ist, dass der Atemanhalte-Reflex noch vorhanden ist).
- Wasserschlucken vermeiden, wo möglich.
- Teilnahme nur, wenn Eltern und Kind Spaß am Babyschwimmen und am Aufenthalt im Wasser haben.
- Bei Kindern aus Risikofamilien für Allergien und Asthma: zusätzlich Rat des Kinder- und Jugendarztes einholen.

#### Kasten 1

beurteilen, ob die Kinder später leichter schwimmen lernen. Zu viele andere Einflussfaktoren sind hier zu berücksichtigen.

Man kann jedoch davon ausgehen, dass jeder Bewegungs(an)reiz von den Kindern aufgenommen und in der motorischen Entwicklung berücksichtigt wird, unabhängig ob an Land oder im Wasser.

Babyschwimmen kann den Spaß am Umgang mit dem Element Wasser früh fördern und so möglicherweise eine spätere Wassergewöhnung zum Erlernen des Schwimmens erleichtern. Die Kehrseite der Medaille ist, dass bei den Kindern der Angstverlust auch zu einem risikofreudigeren Umgang mit Wasser führen kann. Denkbar wäre, dass nicht schwimmfähige Kinder in unbeobachteten Momenten eher ins Wasser steigen oder klettern, da sie angenehme Erfahrungen mit Wasser verbinden.

### Fazit

Wenn Eltern mit Spaß und Freude am Babyschwimmen teilnehmen, können oftmals auch neue Sozialkontakte geknüpft werden. Während der Übungszeiten besteht auch ein sehr intensiver Eltern-Kind-Kontakt. Beide Aspekte haben wahrscheinlich positive Auswirkungen auf die soziale Entwicklung. Babyschwimmen kann selbstverständlich zum Spaß beim Umgang mit dem Medium Wasser beitragen und entsprechend Angst vor dem Wasser abbauen. Die Schaffung

von Bewegungs(an)reizen ist im Kindesalter ein wichtiger Baustein für die weitere motorische Entwicklung der Kinder, dies kann auch durch Babyschwimmen erfolgen.

Eltern aus Risikofamilien für Allergien bzw. Asthma sollten sich vor der Teilnahme von ihrem Kinder- und Jugendarzt beraten lassen. Dies gilt natürlich erst recht, wenn das Baby gehäuft Bronchitiden oder eine Neurodermitis hat. Dann ist eine Zurückhaltung sinnvoll (siehe Kasten 1).

*Karsten Theiß*

*Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin,  
Taucherarzt GTÜM  
Oststraße 68, 66386 St. Ingbert*

*Dr. Thomas Lob-Corzilius*

*Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin,  
Kinderpneumologie, Allergologie,  
Umweltmedizin  
Christliches Kinderhospital,  
Johannistfreiheit 1, 49074 Osnabrück  
E-Mail: t.lob@ckos.de*

## IN DEUTSCHLAND

**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 102 534, Fax 04736 102 536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www.di-text.de**Praktischer Allergologie- und Hyposensibilisierungs-Kurs der APPA**

19./20. September 2014, Wörlitz

**Leitung:** PD Dr. Sebastian Schmidt, Greifswald**Information:** Intercom Dresden GmbH, Silke Wolf, Tel. 0351 32017350, Fax 0351 32017333, E-Mail: swolf@intercom.de**Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der WAPPA**

20./21. September 2014, Koblenz

**Leitung:** PD Dr. Thomas Nüßlein, Koblenz**Information:** DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel. 04736 102 534, Fax 04736 102 536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www.di-text.de**Hyposensibilisierungsseminar der nappa**

26./27. September 2014, Göttingen

**Leitung:** Dr. med. Kornelia Schmidt, Dr. med. Frank Ahrens, Matthias Feindt, PD Dr. med. Christiane Lex**Information:** DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel. 04736 102 534, Fax 04736 102 536, 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**28. Jahrestagung der AGPAS**

17./18. Oktober 2014, Wangen

**Leitung:** Dr. Thomas Spindler, Wangen**Information:** www.agpas.de**Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der APPA**

17./18. Oktober 2014, Wörlitz

**Leitung:** Dr. med. Antje Nordwig, Dresden**Information:** Intercom Dresden GmbH, Andrea Witschel, Tel. 0351 32017390, Fax 0351 32017333, E-Mail: awitschel@intercom.de**21. Jahrestagung der WAPPA**

7./8. November 2014, Bonn

**Leitung:** Dr. Lars Lange, Bonn**Information:** DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel. 04736 102 534, Fax 04736 102 536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www.di-text.de**Grundkurs GCP für Prüfarzte/Prüfassistenten**

31.10.–1.11.2014, Bretten bei Karlsruhe

**Leitung:** Prof. Dr. med. Albrecht Buße, Dr. med. Roland Knecht**Information:** Eike Stöckmann; www.netstap.de**Refresherkurs GCP für Prüfarzte/Prüfassistenten**

1.11.2014, Bretten bei Karlsruhe

**Leitung:** Prof. Dr. med. Albrecht Buße, Dr. med. Roland Knecht**Information:** Eike Stöckmann; www.netstap.de**Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der AGPAS**

7./8. November 2014, Stuttgart

**Leitung:** Dr. Armin Grübl, München; Dr. Stefan Illing, Stuttgart**Information:** Wurms & Partner PR GmbH, Öschweg 12, 88079 Kressbronn, Tel. 07543 93447-0, Fax 07543 93447-29, E-Mail: info@wurms-pr.de**32. Allergiesymposium der nappa**

21./22. November 2014, Lübeck

**Leitung:** Prof. Dr. Matthias Kopp, Lübeck**Information:** DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel. 04736 102 534, Fax 04736 102 536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www.di-text.de**35. Hyposensibilisierungsseminar der WAPPA**

28./29. November 2014, Köln

**Leitung:** Dr. Frank Friedrichs, Aachen; Prof. Dr. Bodo Niggemann, Berlin**Information:** DI-Text, Frank Digel, Butjadinger Str. 19, 26969 Butjadingen-Ruhwarden, Tel. 04736 102 534, Fax 04736 102 536, E-Mail: Digel.F@t-online.de, Web: www.di-text.deWeitere Termine unter [www.gpaev.de](http://www.gpaev.de)

Titelthema der nächsten Ausgabe:

**Prävention**Die Ausgabe 4/2014  
erscheint am 30. September 2014

## IM AUSLAND

**EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Meeting – FAAM 2014**

9.–11. Oktober 2014, Dublin, Irland

**Information:** [www.eaaci-faam.org](http://www.eaaci-faam.org)

