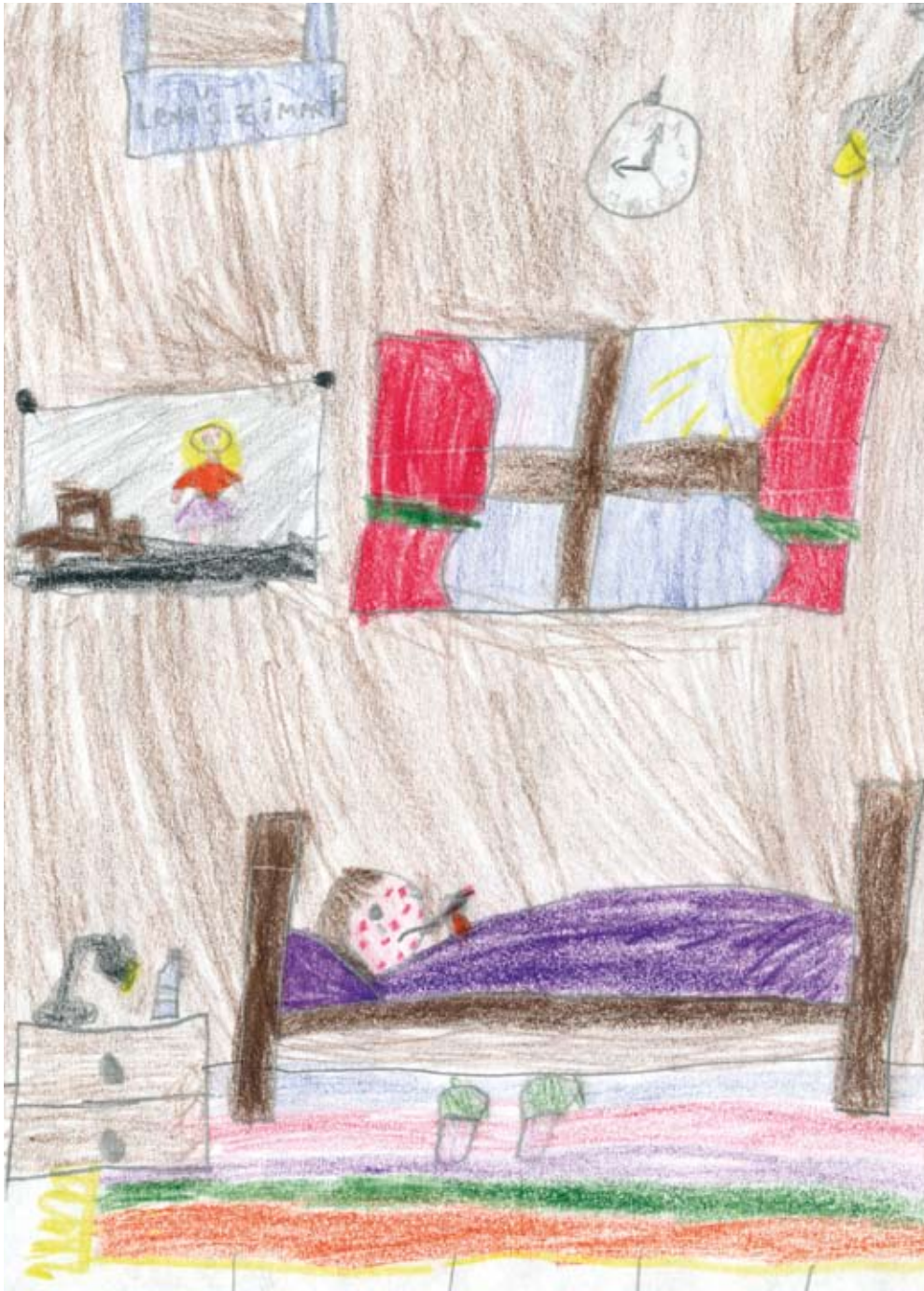


Pädiatrische *Allergologie*

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



Topic

**Medikamenten-
allergie im
Kindes- und
Jugendalter**

**Kartagener-
Syndrom/
Primäre Zilien-
dyskinesie**

**Aktuelles zum
DMP Asthma**

2/2005

**Und wann
kümmern wir uns
um die Patienten???**



Liebe Kollegin, lieber Kollege,

... die Kollegen können wieder nicht zur medizinischen Fortbildung kommen bzw. die Sprechstundenzeit muss gekürzt werden: Heute dringende Information zum neuen EBM 3000minus, morgen DMP, später NVL, oder IV, danach DRG, gefolgt von KTQ, neuer Arbeitszeitregelung im TÖD, danach ach herrjeh... die sich überhäufenden Anfragen vom MDK: Begründen Sie, warum Sie die Bronchoskopie beim schwer dyspnoischen dreijährigen Kind nicht ambulant durchgeführt haben... Oder die immer länger und unerfreulich werdenden Gespräche mit den Patienten: Nein, Heuschnupfenmedikamente müssen jetzt bezahlt werden, wenn ihr Kind nicht entwicklungsgestört ist, auch die Vitamine, trotz der Mukoviszidose... Ist das eigentlich irgendwie nachvollziehbar: Die Aerochamber kann nicht mehr verordnet werden, aber weiterhin das teure elektrische Inhalationsgerät?

Mit großen Ohren versuchen wir, nur nichts Wesentliches aus dem Schlaggewitter von neuen bürokratischen und gelegentlich schildbürgerstreichähnlichen Unannehmlichkeiten zu verpassen, studieren in Hektik die täglich zunehmende Flut an Änderungsankündigungen über anstehende Änderungen mit danach geänderten Anwendungsregelungen und Nachtragskommentaren. Wir schütteln manchmal staunend und resignierend den Kopf über sich widersprechende Verschlimmbesserungen und sind dankbar für jeden Tipp aus bereits kundigem Mund, um zeitlich überhaupt noch unseren „eigentlichen“ Aufgaben, der Diagnose und Therapie von Krankheiten, nachkommen zu können. Und dies bei steigender Verdichtung der Arbeitsintensität auch durch zunehmenden Personalmangel im Gesundheitssystem. Teils „gnadenlos“ werden Stellen nicht wiederbesetzt mit der Entgegnung auf unseren Aufschrei: „Hier haben wir auch schon Schwielen auf unserer Seele!“ Fehlen zunächst die Stellen, dann bald auch die Ärzte, die die verbleibenden noch besetzen könnten. Beim Wort Medizinstudium winken meine Kinder dankend ab... Und meine älteren Kollegen lächeln erleichtert: Nix wie weg.

Da freut man sich doch, wenn wenigstens gelegentlich lang Erträgliches Früchte trägt: Jetzt allmählich setzten die Landesärztekammern die neue Weiterbildungsordnung gesetzlich in Kraft, d. h. die Anerkennung einiger Subspezialitäten in der Pädiatrie, wie der Kinder-Pneumologie, wird Realität. Somit könnten viele Kinder- und Jugendärzte, die seit langem Kinder mit chronischen Atemwegserkrankungen hochqualifiziert betreuen, z. B. inklusive Bodyplethysmographie, diese Tätigkeit offiziell anerkannt bekommen und in der Vergütung den Erwachsenen-Pneumologen gleichgestellt werden. Ist das auch so? Zunächst einmal muss diese Zusatzbezeichnung beantragt und erprüft werden. Die pneumologischen Zusatzziffern sollten jetzt schon bei der KV beantragt werden (als Aus-

gleich für diese kleine Anerkennung der Kinderpneumologen/-allergologen darf jetzt jeder die Allergologie abrechnen, auch der nie darin ausgebildete Allgemeinmediziner). Bei der Einführung des DMP sollten alle Kinderpneumologen und -allergologen gefragt werden, wie die Betreuung der asthmakranken Kinder in ihrem Versorgungsgebiet optimal zu gestalten ist. Vorsorglich haben wir die Landes-KVen darüber schon informiert. Doch wie in diesem Heft dargestellt, gibt es immer wieder neue Variationen in der Zusammenarbeit zwischen den Krankenkassen und Ärzten, über die wir weiterhin möglichst aktuell zu informieren versuchen werden.

Damit die Medizin trotz des Zeitruffers nicht zu kurz kommt, ist eine strukturierte Erstellung von möglichst nur einer Leitlinie zu einem allergologischen Thema notwendig. Hierzu haben sich nun GPA, ADA und DGAI entschlossen, und im Sinne dieser neuen Kooperation werden die drei großen Allergologieverbände in Deutschland in Zukunft auch zusammen tagen. Die erste erfolgreiche gemeinsame Tagung in Aachen hat Mut gemacht und nun werden weitere sich gegenseitig befruchtende Veranstaltungen geplant. Der Sorge einiger niedergelassener Kollegen zuvorkommend sei aber erwähnt, dass die Regionaltagungen der APPA, nappa, WAPA und der süddeutschen Arbeitsgemeinschaft in gleicher Form erhalten bleiben und somit den intensiven Fortbildungscharakter in Kleingruppen weiterhin anbieten werden.

In diesem Sinne freuen wir uns weiterhin auf einige wenige Stunden ungetrübte Fortbildung nur in unserem Wahlfach Medizin.

Ihr

Prof. Dr. Jürgen Seidenberg

3 Editorial

TOPIC

6 *Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter*

Die vielfältige Pathophysiologie und Klinik der Medikamentenallergie und ihre Diagnostik

13 *Kartagener-Syndrom / Primäre Ziliendyskinesie*

Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung
(Teil 1: Grundlagen und Diagnose)

Serie: Grundlagen der Allergologie (3)

19 *Der Eosinophile – Innocent Bystander oder Master Mind bei der Entstehung von Asthma bronchiale?*

Die Rolle des Eosinophilen bei der Entwicklung von allergischen Erkrankungen, insbesondere des Asthma bronchiale

22 *US-Warnhinweise zu topischen Calcineurin-inhibitoren: Unverständnis bei deutschen Experten*

Allergologen und Dermatologen sehen keine Hinweise auf ein höheres Krebsrisiko bei der Verwendung von Tacrolimus und Pimecrolimus

24 *Aktuelle Fragen an den Allergologen*

Diagnostische Wertigkeit der IgG-Antikörper gegen Nahrungsproteine – Dauertherapie bei Belastungsurtikaria mit Atemnot – Wirksamkeit des „Febreze Allergenblockers“

28 *Aktuelles zum DMP Asthma*

Die Verhandlungen mit den Gesetzlichen Krankenversicherungen beginnen

29 *Integrierte Versorgung asthmakrankender Kinder und Jugendlicher in Südbayern*

DAK, Paednetz München, das CJD-Asthmazentrum Berchtesgaden und die Klinik Santa Maria Oberjoch schlossen einen Vertrag mit Pilotcharakter

Internet

32 *Nützliches im WorldWideWeb*

LEITLINIE

34 *Blei*

36 *Aktion „Das 2.000ste Mitglied“*

Werden Sie Mitglied der GPA!

38 *Magazin*


40 *Neues vom Buchmarkt*

ELTERN-RATGEBER

45 *Lebensmittelkennzeichnung: Steht drauf, was drin ist?*

46 *Termine*

Dieser Ausgabe der „Pädiatrischen Allergologie“

liegen die  Ausgabe 10 bei. Weitere Exemplare für Ihr Wartezimmer können Sie bei der pina-Geschäftsstelle, Berlin (Adresse in den pina news), bestellen.

Das Titelbild für diese Ausgabe malte Sandra Schmitz (11 Jahre) aus Aachen.

IMPRESSUM

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis. 8. Jg./Nr. 2

Herausgeber: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V., Rathausstr. 10, 52072 Aachen, Tel. 0241-9800-486, Fax 0241-9800-259.

Verlag: WURMS & PARTNER Public Relations GmbH, Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing. **Verlagsleitung:** Holger Wurms.

Schriftleitung: Dr. E. Rietschel, Kinderklinik der Universität Köln, Kerpener Str. 62, 50924 Köln, Fax 0221-478-3330; Prof. Dr. J. Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, Dr.-Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg, Fax 0441-403-2887; Dr. F. Friedrichs, Rathausstr. 10, 52072 Aachen, Fax 0241-174349.

Ressortschriftleiter: Dr. P.J. Fischer, 73525 Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Prof. Dr. P. Höger, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, 22149 Hamburg (Pädiatrische Dermatologie); Dr. Th. Lob-Corzilius, Kinderhospital Osnabrück, 49082 Osnabrück (Umweltmedizin); Dr. S. Schmidt, Fachdienst Gesundheit, 49082 Osnabrück (Fragen an den Allergologen); Dr. M. Tiedgen, 21073 Hamburg (Berufspolitik); Prof. Dr. V. Wahn, Klinikum Uckermark, 16303 Schwedt (Pädiatrische Immunologie)

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

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

Bildnachweis: privat (3, 22, 24-26, 38, 39, 42), H. Ott/J.M. Baron (8), H. Seithe (14, 15), T. Kallinich/E. Hamelmann (19, 20), Fujisawa Deutschland (28, 44), O. Laub (29, 30), L. Holzfurtner (40), Dr. Beckmann (42), HiPP (44), W&P (45)

Anzeigenleitung: Holger Wurms, Tel. 08158-9967-0, Fax 08158-9967-29. Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 7 vom 1.1.2004.

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

Bezugspreise: Einzelheft: 11,50 €, Jahresabonnement: 33,60 €, Jahresabonnement für Studenten (bei Vorlage einer Bescheinigung) 25,00 € (jeweils zuzügl. Versandkosten). Für Mitglieder der vier regionalen pädiatrisch-allergologischen Arbeitsgemeinschaften ist das Abonnement im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Druck: F & W Mediacenter, 83361 Kienberg.

ISSN: 1435-4233

Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter

Hagen Ott^{1,2}, Jens Malte Baron²

Kinderklinik¹ und Klinik für Allergologie und Dermatologie², Universitätsklinikum Aachen

Einleitung

Kaum ein anderes pädiatrisch-allergologisches „Topic“ ist so unpopulär wie die Medikamentenallergie. Das renommierte „Weißbuch Allergie in Deutschland“ widmet diesem Thema kein eigenes Kapitel, auch in den aktuell verfügbaren Lehrbüchern der pädiatrischen Allergologie und internationalen Leitlinien zur allergologischen Diagnostik im Kindesalter finden Medikamentenallergien keine oder eine nur sehr kurze Erwähnung [1, 2]. Zu Unrecht!

So sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus gesundheitsökonomischer Sicht äußerst relevant, da sie bei bis zu 10 Prozent hospitalisierter Kinder auftreten und eine wichtige Ursache iatrogenen Morbidität und Mortalität darstellen. Bis zu 12 Prozent betroffener Patienten zeigen fatale oder lebensbedrohliche UAW, die jedoch nur in einer Minderheit der Fälle immunologisch vermittelt sind [3, 4]. Zwar stehen evidenzbasierte, pharmakoepidemiologische Angaben zum Anteil genuiner Arzneimittelallergien an allen UAW des Kindesalters aufgrund fehlender populationsbezogener Untersuchungen nicht zur Verfügung, dennoch muss unter Berücksichtigung der bisher

publizierten Daten von einer ähnlichen relativen Häufigkeit wie bei Erwachsenen (20 Prozent) ausgegangen werden [5, 6]. Vergleichende Analysen epidemiologischer Studien sind zudem durch eine verwirrende Vielzahl z. T. obsoleter Synonyme des Begriffes Medikamentenallergie bedingt. Die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) empfiehlt daher, ausschließlich die immunologisch bedingten Überempfindlichkeits- oder Hypersensitivitätsreaktionen als Allergien zu bezeichnen,

während Arzneimittelintoleranzen eine eigene Krankheitsentität bilden [Abb. 1] und andere Termini („Idiosynkrasie“, „Pseudoallergie“) nicht mehr verwendet werden sollten [7].

Prinzipiell sind allergische Reaktionen nach Applikation einer Vielzahl unterschiedlicher Arzneimittel möglich, in der täglichen Routine sind jedoch die in Tab. 1 zusammengefassten Medikamente für die überwiegende Mehrzahl der allergischen Reaktionen verantwortlich [8]. Andere charakteristische, aber nicht-immunologische Arzneimittelreaktionen sind der Vollständigkeit halber in Tab. 2 dargestellt [9].

Dieser Artikel beschäftigt sich im Folgenden ausschließlich mit der Gruppe der nicht-toxischen, immunologisch vermittelten Arzneimittelreaktionen des Kindes- und Jugendalters, den eigentlichen Arzneimittelallergien.

Pathophysiologie und Klinik

Medikamente können grundsätzlich jede der von Coombs und Gell beschriebenen immunologischen Reaktionen induzieren und an unterschiedlichen Organsystemen zu leicht- bis mäßiggradigen, aber auch potenziell lebensbedrohlichen Symptomen führen (Tab. 3). Im klinischen Alltag werden bei Kindern und Jugendlichen vorwiegend IgE-

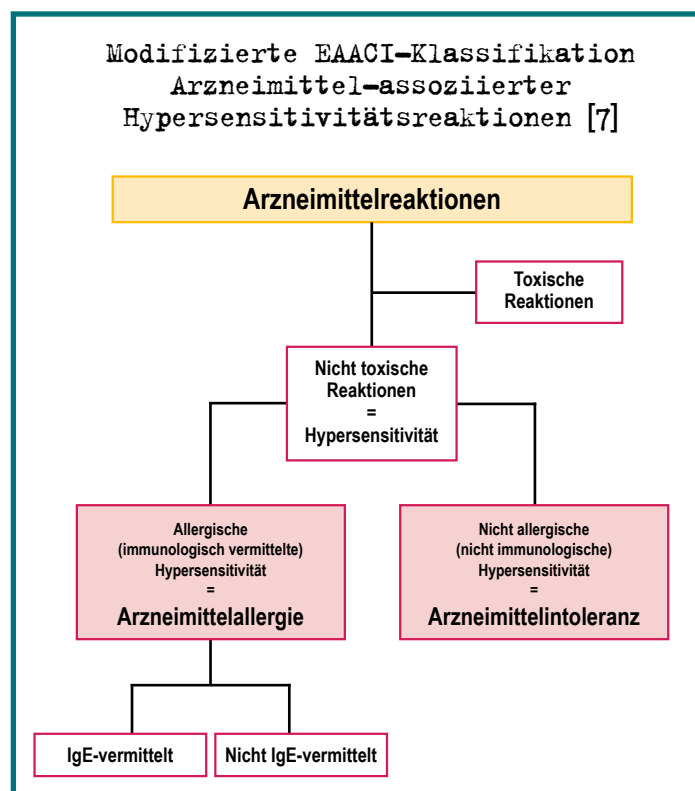


Abb. 1

Häufige Auslöser medikamentenallergischer Reaktionen (Auswahl) modifiziert nach [8]	
Arzneimittelgruppe	Wirkstoff
β-Laktam-Antibiotika	Ampicillin
	Penicillin
	Cephalosporine
Sulfonamide	Sulfamethoxazol
Antikonvulsiva	Carbamazepin
	Phenytoin
	Phenobarbital
	Lamotrigin

Tab. 1

abhängige Soforttypreaktionen und T-zellulär vermittelte Spättypreaktionen beobachtet, die in den folgenden Abschnitten näher besprochen werden sollen [10].

Arzneimittelspezifische IgE-Antikörper, die im Zentrum der **allergischen Soforttypreaktion** stehen, werden nach initialer oraler oder intravenöser Allergenexposition des Patienten synthetisiert und binden zunächst an hochaffine FcεRI-Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten sowie niedrigaffine FcεRII-Rezeptoren (CD 23) lymphozytärer B-Zellen. Bei Re-Exposition, d. h. erneuter Medikamenteneinnahme, werden die rezeptorgebundenen IgE-Moleküle auf Mastzellen und Basophilen durch das spezifische Arzneimittelepitop (bzw. Hapten, s. u.) quervernetzt (sog. cross-linking oder bridging), so dass innerhalb weniger Minuten bis maximal einer Stunde zahlreiche präformierte (Histamin, Proteasen) oder de novo synthetisierte (Leukotriene, Prostaglandine) Mediatoren freigesetzt werden, welche die klassischen Symptome einer allergischen Soforttypreaktion hervorrufen [11].

Im Gegensatz hierzu bilden **T-zellulär vermittelte Arzneimittelreaktionen** eine pathophysiologisch heterogene Gruppe unterschiedlicher Krankheitsbilder, die sich hauptsächlich an Haut und/oder Schleimhäuten manifestieren und z. T. lebensbedrohlich verlaufen [12]. Damit die auslösenden Arzneimittel, bei denen es sich i. d. R. um kleinmolekulare Substanzen handelt, überhaupt eine immunologische Wirkung auf T-Lymphozyten entfalten können, müssen

Häufige Auslöser nicht-allergischer Arzneimittelreaktionen modifiziert nach [9]		
Arzneimittel	Symptome	Pathomechanismus
Vancomycin	• „Red Man Syndrome“ → Flushing, Erythem, Pruritus	Nicht-spezifische Histaminliberation
Röntgen-Kontrastmittel	• Angioödem • Anaphylaktoide Reaktion	C5a-medierte Histaminliberation
Opiode	• Pruritus, Urtikaria	Rezeptor-vermittelte Histaminliberation
Aspirin und andere NSAR	• Urtikaria, Angioödeme • Polyposis nasi • Intrinsisches Asthma bronchiale	Cyclooxygenase-Inhibition
ACE-Hemmer	• Husten • Urtikaria	Inhibition des Kinin-Metabolismus

Tab. 2

sie zunächst eine Bindung mit körpereigenen Proteinen eingehen. Einige dieser aktiven Substanzen sind in der Lage, direkt an Proteine zu binden und werden als Haptene bezeichnet (Prototyp: Penicillin), während andere Arzneimittel als sog. Prohaptene zunächst zu reaktiven Metaboliten prozessiert werden müssen, um an körpereigene Proteine binden und immunogen wirken zu können (Prototyp: Lamotrigin). Im Zentrum dieses Metabolismus stehen Cytochrom-P450-Enzyme, die vor allem in der Leber, aber auch in nahezu allen anderen extrahepatischen Organen einschließlich der Haut nachgewiesen werden konnten. Neben diesen Hapten- bzw. Prohaptentypen haben aktuelle Untersuchungen Hinweise dafür ergeben, dass sich kleinmolekulare Substanzen direkt mit T-Zell-Rezeptoren verbinden und aktivierend wirken können (sog. p-i-Modell, Prototyp: Sulfonamide) [13, 14].

In Abhängigkeit von der jeweils aktivierten T-Zell-Population und ihrem charakteristischen Zytokinprofil werden die in Tab. 3 zusammengefassten Reaktionstypen der Klasse IV (modifiziert n. Coombs und Gell) beobachtet. Beispielhaft sollen im Rahmen dieser Kurzübersicht das häufig auftretende Makulopapulöse Arzneimittelexanthem (MPE) und das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) mit seiner potenziell lebensbedrohlichen Maximalform, der Toxisch Epidermalen Nekrolyse (TEN), dargestellt werden.

Das **klassische, morbilliforme MPE** (Abb. 2a, b) macht bis zu 95 Prozent kutaner Arzneimittelreaktionen aus. Es tritt typi-

Klassifikation der immunologischen Arzneimittelreaktionen nach Coombs und Gell modifiziert nach [8]	
Reaktionstyp	Klinische Manifestation (Auswahl)
I	IgE-Antikörper, Mastzellen, Basophile
	Pruritus, Urtikaria, Angioödem
	Exantheme, Flushing
	Nausea, Erbrechen, Diarrhoe
	Rhinorrhoe, Larynxödem, Bronchospasmus
II	Anaphylaxie
	Zytotoxische IgG-/IgM-Antikörper
III	Thrombozytopenie
	Hämolyse
	Immunkomplexe, Komplementfaktoren
IV	Vaskulitis
	Arthralgien
	„Drug Fever“
	T-Lymphozyten
	IVa
IVb	Makulopapulöse Exantheme
IVc	Bullöse Exantheme, SJS, TEN
IVd	Pustulöse Exantheme

Tab. 3



Abb. 2 a, b: Klassisches, morbilliformes MPE eines 12-jährigen Patienten mit Osteomyelitis nach sechstägiger Clindamycin-Therapie

scherweise wenige Tage bis zu zwei Wochen nach Therapiebeginn zunächst stammbetont auf, um sich dann in Form pruriginöser Papeln und konfluierender Maculae auf die Extremitäten auszudehnen. Die orogenitalen Schleimhäute sind definitionsgemäß nicht betroffen, Fieber wird nur selten beobachtet und der Allgemeinzustand des Patienten ist i. d. R. nicht beeinträchtigt. Als mögliche klinische Differenzialdiagnosen sollten das Kawasaki-Syndrom, die akute Masernvirusinfektion sowie unspezifische virale Exantheme abgegrenzt werden. Kommt es zum Übergang in eine Erythrodermie mit Fieber und laborchemischen Auffälligkeiten (Eosinophilie, Transaminasenerhöhung), muss v. a. nach Gabe aromatischer Antikonvulsiva oder Lamotrigin zusätzlich an das sog. **kuta-**

ne Hypersensitivitätssyndrom oder **DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) gedacht werden. Das in bis zu 95 Prozent der Patienten mit akuter EBV-Infektion unter Aminopenicillin-Therapie auftretende, polymorphe (und keinesfalls immer morbilliforme) Exanthem kann als eine Sonderform des MPE betrachtet werden (Abb. 3) [15-17].

Eine Beteiligung der anogenitalen und oralen Mukosa macht die Diagnose MPE unwahrscheinlich. Differenzialdiagnostisch muss dann das **Stevens-Johnson-Syndrom** (Synonym: nicht-staphylogenes Lyell-Syndrom) abgegrenzt werden (Abb. 4), das in seiner schwersten Ausprägung mit einer Beteiligung > 30 Prozent Körperoberfläche als **Toxisch Epidermale Nekrolyse (TEN)**

bezeichnet wird. SJS und TEN stellen gravierende, z. T. lebensbedrohliche mukokutane Intoleranzreaktionen dar, die klinisch mit Ausbildung vesikulobullöser Hautläsionen (Nikolski-Zeichen positiv), großflächiger Hautnekrosen sowie einer Erythrodermie einhergehen. Der Allgemeinzustand betroffener Patienten ist i. d. R. reduziert, so dass stets eine stationäre Aufnahme und ggf. eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich werden. Das therapeutische Regime insbesondere in der Behandlung der TEN ist allerdings noch immer umstritten, v. a. der Einsatz systemischer Glukokortikoide kann nach aktueller Einschätzung aufgrund mangelnder Wirksamkeit und potenzieller Verschlechterung des therapeutischen Outcomes nicht mehr empfohlen werden. Andererseits



◀ Abb. 3: Atypisches, nicht-morbilliformes Exanthem einer 1½-jährigen Patientin mit akuter EBV-Infektion am 4. Tag einer oralen Amoxicillin-Therapie

Abb. 4 a, b: Bereits abklingendes Stevens-Johnson-Syndrom einer 15-jährigen Patientin: stammbetonte, flache Kokarden und vereinzelt konfluierende Maculae mit charakteristischen oralen Schleimhautläsionen



scheint die Modulation der systemischen Entzündungsreaktion mittels hochdosierter intravenöser Immunglobuline die Prognose der von einer TEN betroffenen Patienten signifikant zu verbessern [18, 19].

Diagnostik

Ergibt sich bei einem Kind der Verdacht auf das Vorliegen einer Medikamentenallergie, so sollte die Evaluation zunächst mit einer umfassenden **pädiatrisch-allergologischen Anamnese** beginnen. Hierbei hat es sich bewährt, dem Patienten bzw. seinen Eltern (falls logistisch möglich) bereits im Voraus einen detaillierten Fragebogen zuzustellen, der z. B. in Form des „Drug hypersensitivity Questionnaire“ (European Network for Drug Allergies 1999) zur Verfügung steht [20]. Anhand der erhobenen anamnestischen Daten ist abzuschätzen, inwieweit eine Medikamentenallergie hochwahrscheinlich (Kategorie A), wahrscheinlich (B), fraglich (C) oder ausgeschlossen (D) ist (Abb. 5), um das weitere diagnostische Procedere individuell festzulegen. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang, dass die berichtete (subjektive) Häufigkeit arzneimittelallergischer Reaktionen in populationsbezogenen Untersuchungen um ein Vielfaches größer ist als die Zahl der durch Provokationstestungen (objektiv) gesicherten Medikamentenallergien. Bis zu 90 Prozent der Patienten, bei denen (eigen-)anamnestisch eine Arzneimittelallergie vermutet wird, zeigen keine Sensibilisierung in der allergologischen Diagnostik [21]! Insbesondere die akute Urtikaria, die regelhaft mit einer allergischen Soforttypreaktion gegen Medikamente in Verbindung gebracht wird, ist in nahezu 50 Prozent der Fälle durch eine Infektion verursacht, während arzneimittelallergische Reaktionen in nur 4,5 Prozent ätiologisch relevant sind [22]. Nach vollständiger Anamnese und klinischer Untersuchung des Patienten sollte daher großzügig die Indikation zu einer weiterführenden allergologischen Diagnostik gestellt werden, um potenziell schwerwiegende Reaktionen nach erneuter Medikamentengabe einerseits und v. a. unnötige Arzneimittelkarenzen andererseits zu vermeiden.

Besteht der Verdacht auf eine Medikamentenallergie vom Soforttyp, können in

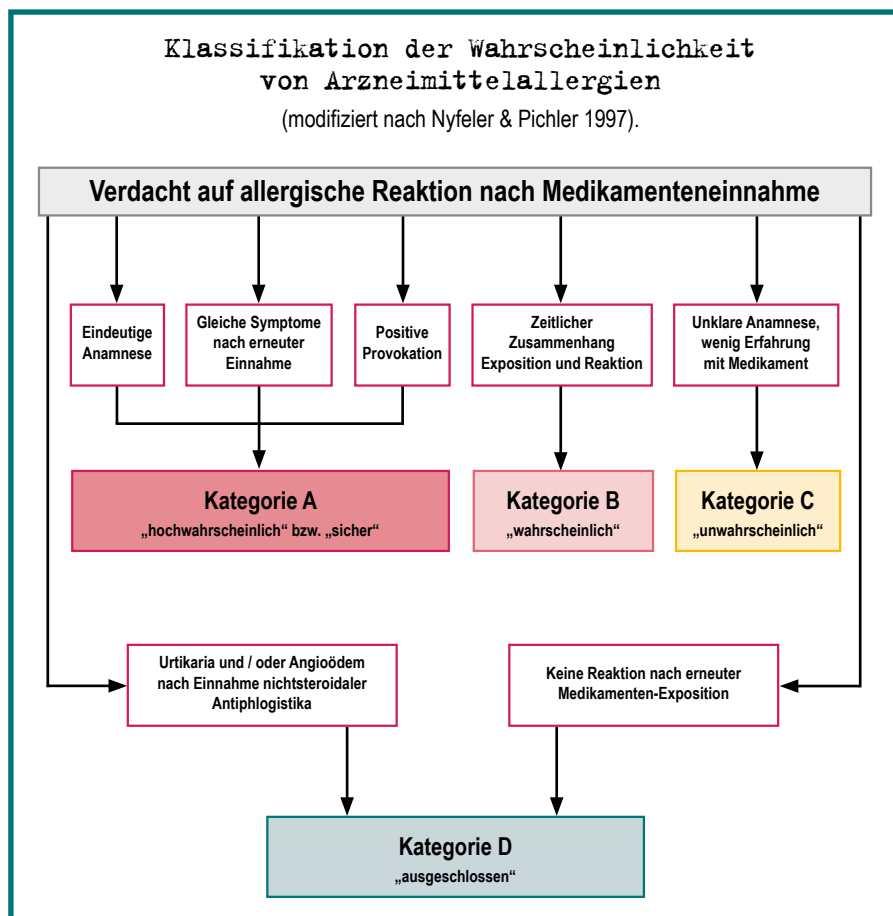
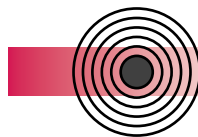


Abb. 5

einem zweiten Schritt drei bis vier Wochen nach der akuten Arzneimittelreaktion **Haut-Pricktestungen** (HPT) durchgeführt werden, um nach IgE-vermittelten Sensibilisierungen zu fahnden. Allerdings wurden evidenzbasierte Leitlinien bisher ausschließlich für die im Kindesalter am häufigsten allergieauslösenden Arzneimittel (β -Laktame) publiziert, standardisierte Testsubstanzen stehen kommerziell nur für die Gruppe der Penicilline zur Verfügung. Eine (für Kinder unangenehme) Intradermaltestung, die von einigen Autoren bei negativem HPT als sensitivere „second-line“-Diagnostik empfohlen wird, ist bisher in pädiatrischen Populationen nicht ausreichend evaluiert und wird von uns aktuell nicht regelmäßig eingesetzt. Die EAACI empfiehlt zur diagnostischen Abklärung bei v. a. eine β -Laktamallergie die Hautpricktestung bzw. Intradermaltest mit folgenden Haptenen (Konzentration in Klammern): Penicillin-Majordeterminante Benzylpenicilloyl (5×10^{-5} mmol/l), „Minor

Determinants Mixture“ (2×10^{-2} mmol/l), Cephalosporin (1-2 mg/ml), Amoxicillin und Ampicillin (je 20-25 mg/ml). Zu beachten ist, dass in bis zu 10 Prozent der HPT (v. a. nach anaphylaktischen Reaktionen) systemische Nebenwirkungen bis hin zu einer erneuten Anaphylaxie auftreten können, so dass Testungen gefährdeter Patienten mit initial höher verdünnten Testlösungen (z. B. 1:1000) unter ständiger ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden sollten [23]. Zeigt der Patient nach einem „Penicillin-HPT“ keine Reaktion, sind erneute Beschwerden im Falle einer Re-Exposition sehr unwahrscheinlich (negativer Vorhersagewert 95 %), aber keineswegs ausgeschlossen! Auch eine positive Testreaktion ist nicht beweisend für eine Arzneimittelallergie, da HPT einen niedrigen positiven Vorhersagewert (50-70 %) besitzen. Haut-Pricktestungen können somit bestenfalls die Sensibilisierung eines Patienten, nicht aber das Vorliegen einer Medikamentenallergie nachweisen bzw. ausschließen [25-27].



Alternativ lassen sich Soforttyp-Sensibilisierungen mittels verschiedener in-vitro-Untersuchungen detektieren, denen die Bestimmung **allergenspezifischer IgE-Antikörper** gemeinsam ist. In der täglichen Praxis wird der sog. ImmunoCAP®-Assay (Pharmacia, Uppsala, Schweden) am häufigsten eingesetzt, bei dem spezifische IgE-Antikörper aus Patientenserum an zellulose-fixierte Arzneimittelallergene binden und mittels Immunfluoreszenz dargestellt werden. Zur Auswertung werden die spezifischen IgE-Konzentrationen in kU/l berechnet und semiquantitativ in sog. CAP-Klassen (0 bis 6) unterteilt. Der offensichtliche Vorteil dieser in-vitro-Methode besteht darin, dass anders als bei HPT bzw. Intradermaltestungen kein Risiko systemischer allergischer Reaktionen besteht und auch retrospektive Analysen tiefgefrorener Serumproben möglich sind. Für die Abklärung medikamentenallergischer Reaktionen des Kindesalters steht jedoch nur ein sehr begrenztes Panel klinisch relevanter Allergene zur Verfügung, das Penicilloyl G/V, Ampicillin, Amoxicillin und Cefaclor umfasst. Umfangreiche, kontrollierte Untersuchungen dieser Testmethode im Vergleich zum diagnostischen Goldstandard (Provokationstestung, s. u.) sind bisher in gut charakterisierten Kollektiven adulter und pädiatrischer Patienten nicht durchgeführt worden. Daher schwanken die bislang publizierten Angaben zu Sensitivität (41 - 74 %) und Spezifität (81 - 100 %) bzw. positivem und negativem Vorhersagewert dieser Untersuchungstechnik stark oder fehlen gänzlich [23, 27]. Dennoch empfiehlt die EAACI in ihrem bereits mehrfach zitierten, nicht unumstrittenen Positionspapier die Durchführung einer in-vitro-IgE-Bestimmung im Falle negativer Hauttestungen und sieht bei positivem IgE-Befund den Nachweis einer Medikamentenallergie erbracht [23].

Um eine urtikarielle Soforttypreaktion auf Arzneimittel differenzialdiagnostisch von der sehr viel häufiger auftretenden, parainfektösen Urtikaria abzugrenzen, kann eine Bestimmung des Mastzell-Mediators Tryptase sinnvoll sein, der in der Akutphase insbesondere höhergradiger allergischer Reaktionen deutlich erhöht ist [24].

Nicht-IgE-vermittelte Spättypreaktionen gegen Medikamentenallergene werden mit den o. g. diagnostischen Instrumenten nicht

zuverlässig erfasst und stellen auch anamnestisch aufgrund des späten Auftretens klinischer Symptome ein Problem dar. Es werden daher zusätzlich **Epikutantestungen** (oder Patch-Tests) eingesetzt, um kutane Spättypreaktionen auf Arzneimittelallergene zu untersuchen. Das in Aqua dest. oder Petrolatum gelöste Medikament wird hierzu in einem Trägersystem mit 12 mm großen Aluminiumkammern (z. B. Finn Chambers on Scanpor®, Hermal, Reinbek, Deutschland) i. d. R. auf dem Rücken des Patienten fixiert und zwei Tage in situ belassen. Nach 48-stündiger Okklusion wird das Trägersystem entfernt und 20 Minuten darauf eine erste Testauswertung durchgeführt. Wiederum 24 Stunden später erfolgt eine zweite Ablesung und die abschließende Bewertung der Testreaktion durch den betreuenden Arzt [25]. Während die so durchgeführten Epikutantestungen in der Abklärung kontaktallergischer Reaktionen als aussagekräftige Standardmethode etabliert sind, weist Barbaud in einer erst kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit auf ihre geringe Sensitivität (32 - 50 %) bei der Abklärung systemischer kutaner Arzneimittelallergien hin und betont, dass die Spezifität sowie der negative Vorhersagewert dieser Testmethode bisher nicht bestimmt wurden [29]. Unserer Erfahrung nach werden in der klinisch-pädiatrischen Routinediagnostik nur selten positive Epikutantestreaktionen beobachtet, die (v. a. im frühen Kindesalter) nicht selten auf einer primär irritativen (nicht allergenen!) Wirkung der jeweiligen Testsubstanz beruhen.

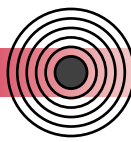
Unter Berücksichtigung der zahlreichen Limitationen der in den vorherigen Abschnitten dargestellten Testverfahren muss die **doppelblind-plazebokontrollierte Arzneimittelprovokation** sowohl in der klinischen Diagnostik als auch in wissenschaftlichen Untersuchungen weiterhin als Goldstandard angesehen werden. Nach wie vor kann nur durch sie die klinische Relevanz und Aktualität einer Sensibilisierung gegen Medikamente mit ausreichender Sicherheit nachgewiesen werden. Patienten mit klaren anamnestischen Hinweisen auf eine arzneimittelassoziierte Anaphylaxie werden jedoch in der Regel keiner Provokationstestung unterzogen. Auch bei Patienten, die nach erneuter Einnahme der inkriminierten Substanz keine Reaktionen mehr zeigten (Kategorie D, s. o.), ist

eine orale/intravenöse Provokation nicht zwingend erforderlich. Ansonsten müssen der Patient bzw. dessen Eltern vor Durchführung der Provokationstestung über potenzielle Risiken bis hin zum anaphylaktischen Schock aufgeklärt werden, ein schriftliches Einverständnis sollte vor Beginn der Expositionstestungen vorliegen. Besteht also nach Anamneseerhebung und o. g. in-vivo- bzw. in-vitro-Diagnostik der Verdacht auf eine Medikamentenallergie, sollte im Rahmen der weiteren Abklärung nach einem standardisierten Provokationsschema vorgegangen werden, das selbstverständlich im Einzelfall modifiziert und den individuellen Erfordernissen des Patienten angepasst werden kann. Ausgehend von einer sehr niedrigen Startdosis (1/1.000 der üblichen Tagesdosis) wird das inkriminierte Arzneimittel unter stationärem kardiopulmonalem Monitoring im Abstand von jeweils 30 Minuten in ansteigenden Titrationsstufen appliziert, bis erste klinische Symptome auftreten oder die übliche Tagesdosis symptomlos vertragen wird [30]. Im Falle einer positiven Provokation muss der Patient mit einem internationalen Notfallausweis versorgt und ausführlich in der Anwendung seiner individuellen Notfallmedikation geschult werden. Zusätzlich ist nach schweren kutanen (v. a. SJS, TEN) und systemischen (Anaphylaxie) Reaktionen eine strikte Allergenkarrenz zu fordern, die (insbesondere im Falle der β -Laktame) auch kreuzallergene Substanzen miteinbeziehen sollte (Kurzübersicht in [31]).

Provokationstestungen verbieten sich im Falle schwerer Arzneimittelreaktionen (z. B. TEN, SJS), zu deren definitiver Abklärung in der akuten Phase eine oder mehrere **Biopsien läsionaler Haut** erforderlich sind. Die histopathologische Untersuchung der gewonnenen Präparate zeigt bei SJS und TEN eine subepidermale Blasenbildung mit nekrotischen Keratinozyten in der Epidermis bis hin zu einer vollständigen Nekrose. Andere, weniger akute Hautmanifestationen (z. B. MPE, „Ampicillin-Exanthem“) bedürfen im Regelfall selbstverständlich keiner Probebiopsie!

Ausblick

Zusammenfassend existiert zurzeit mit Ausnahme der potenziell gefährlichen und deshalb von Patienten häufig abgelehnten



Provokationstestung kein einzelnes, in der klinischen Routine einsetzbares Untersuchungsverfahren zum Nachweis bzw. Abschluss einer Medikamentenallergie. Vor diesem Hintergrund wurden neuartige Testinstrumente entwickelt, die als zelluläre Proliferationstestungen unterschiedliche Pathomechanismen arzneimittelallergischer Reaktionen erfassen können. Im Rahmen des sog. **Lymphozytentransformationstests** (LTT) werden polyklonale periphere T-Lymphozyten betroffener Patienten bzw. gesunder Kontrollpersonen mit dem entsprechenden Arzneimittel inkubiert und die arzneimittel-spezifische T-Zellproliferation durch den Einbau von ^3H -Thymidin gemessen. So konnten in der Vergangenheit auf polyklonaler und monoklonaler Ebene T-Zellantworten gegen verschiedene Medikamente, z. B. β -Lactame oder Antikonvulsiva, objektiviert werden und

bei eindeutiger Anamnese ließ sich im Fall der Penicillinallergie sogar eine höhere Sensitivität und Spezifität des LTT im Vergleich zur Epikutantestung nachweisen [32, 33].

Basophilenaktivierungstests (BAT) beruhen auf der durchflusszytometrischen Quantifizierung der allergeninduzierten CD63-Expression (CD63-BAT) oder der Messung der Sulfoleukotrienfreisetzung (CAST-Elisa) nach Allergenstimulation. Sie werden zur Abklärung medikamentenallergischer Soforttypreaktionen eingesetzt und konnten in ersten klinischen Studien z. B. an β -Lactam-allergischen Patienten die Sensitivität der primär eingesetzten in-vitro Diagnostik erhöhen [34].

Trotz dieser vielversprechenden diagnostischen Ansätze bleibt die Medikamentenallergie im Kindes- und Jugendalter aufgrund

ihrer pathophysiologischen und klinischen Vielfalt eine besondere Herausforderung, der sich Kinderärzte und insbesondere pädiatrische Allergologen auch in Zukunft stellen müssen.

Dr. med. Hagen Ott
Universitätsklinikum der RWTH Aachen,
Kinderklinik und Klinik für Dermatologie
und Allergologie
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
Tel.: 0241-80-88778, Fax: 0241-80-82599
E-Mail: hagen_ott@gmx.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- [1] Weißbuch Allergologie in Deutschland. 2. akt. Ausg., Urban & Vogel, München 2004
- [2] Høst, A, Andrea S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA et al. Allergy testing in children. Why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559-569
- [3] Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77-83
- [4] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 305-310
- [5] Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004; 27: 819-829
- [6] Martínez-Mir I, García-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 681-688
- [7] Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahela T et al. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824
- [8] Sachs B, Merk HF. Arzneimittelallergien. *Hautarzt* 2005; 56: 8-15
- [9] Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to drugs. *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 113-125
- [10] Sánchez E, Torres MJ, Mayorga C, Reche M, Padial A et al. Adverse drug reactions with an immunological basis: from clinical practice to basic research. *Allergy* 2002; 57 (Suppl. 72): 41-44
- [11] Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 151-158.
- [12] Gerber BO, Pichler W. Cellular mechanisms of T cell mediated drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 16: 732-737
- [13] Pichler WJ. Deciphering the immune pathomechanisms of cutaneous drug reactions. *Allergy* 2002; 57: 34-36
- [14] Naisbitt DJ, Williams DP, Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. Reactive metabolites and their role in drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 317-325
- [15] Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive in-patients. *JAMA* 1986; 256: 3358-3363
- [16] Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacology Reviews* 2001; 53: 357-379
- [17] Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 123-129
- [18] Höger PH. Toxische epidermale Nekrolyse. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151: 551-560
- [19] Mockenhaupt M. Schwere Arzneimittelreaktionen der Haut. *Hautarzt* 2005; 56: 24-31
- [20] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler W for the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Drug Hypersensitivity Questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999-1003
- [21] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001; 285: 2498-2505
- [22] Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 102-108.
- [23] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-972
- [24] Ordoqui E, Zubeldia JM, Aranzabal A, Rubio M, Herero T, Tomero P et al. Serum tryptase levels in adverse drug reactions. *Allergy* 1997; 52: 1102-1105
- [25] Romano A, Quarantino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997; 76: 513-517
- [26] Ponvert C, Le Clainche L, de Blie J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to β -Lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: 1-9
- [27] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP system RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862-870
- [28] Fuchs T, Gutgesell C. Epikutantest. In: Przybilla B, Bergmann K, Ring J (Hrsg). *Praktische allergologische Diagnostik*. Steinkopf Verlag, Darmstadt 2005, 23-35
- [29] Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 15: 209-216
- [30] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001-1006
- [31] Blanca Gomez M, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez Mi et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 261-266
- [32] Sachs B, Al Masaoudi T, Merk HF, Erdmann S. Combined in vivo and in vitro approach for the characterization of penicillin-specific polyclonal lymphocyte reactivity: tolerance test with safe penicillins instead of challenge with culprit drugs. *Br J Dermatol* 2004; 151: 809-816
- [33] Merk HF. Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and cytokines. *Toxicology* 2005; 209: 217-20
- [34] Erdmann SM, Ventocilla S, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF. Basophilenaktivierungstests in der Diagnostik von Arzneimittelreaktionen. *Hautarzt* 2005; 56: 38-43

Diagnostik von Medikamentenallergien

Pharmacia Diagnostics benötigt Ihre Unterstützung

Pharmacia Diagnostics ist das weltweit führende Unternehmen in der In-vitro-Allergie-Diagnostik. Ein wichtiger Firmen-grundsatz sagt, dass nur ImmunoCAP® Tests für Allergene, die erwiesenermaßen IgE-vermittelte Reaktionen auslösen, angeboten werden. Dies bedeutet, dass für alle ca. 500 Allergene, auf die Ihre Patienten untersucht werden könnten, positive Patientenserum in unserer Firmenzentrale in Uppsala, Schweden, vorliegen. Um Ihnen in Zukunft weitere validierte Arzneimittel-Allergene anzubieten, benötigen wir Ihre

Unterstützung: Haben Sie Seren von Patienten mit Verdacht auf IgE-vermittelten Arzneimittelreaktionen? Weitere Informationen zu den verfügbaren ImmunoCAP® Arzneimittelallergenen, dem Arzneimittelprojekt und den Seren, an denen wir interessiert sind, erhalten Sie bei Ulrike Schneider, Sweden Diagnostics (Germany) GmbH, Munzinger Str. 7, 79111 Freiburg, Tel.: 0761-478 05-377, Fax: 0761-478 05-397, E-Mail: ulrike.schneider@diagnostics.com.



Kartagener-Syndrom / Primäre Ziliendyskinesie

Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung (Teil 1)

Horst Seithe, Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Nürnberg Süd

In der Kinder- und Jugendmedizin stellt sich häufig die Frage, ob bei Patienten mit gehäuften Infektionen der oberen und unteren Atemwege eine Variante der Normalität vorliegt oder deren Ätiologie konsequent geklärt werden muss. Im ersteren Falle wird eine symptomorientierte Therapie mit oder ohne Einsatz von Antibiotika ausreichend sein. Im zweiten Falle öffnet sich die Tür zu zahlreichen differenzialdiagnostischen Überlegungen und entsprechenden Therapien.

Auswahl von Ursachen einer chronischen Bron- chitis/Bronchiektasien

- Mukoviszidose.
- Alpha-1-Antitrypsinmangel.
- Obstruktive Bronchitis.
- RSV-Bronchiolitis.
- Asthma bronchiale.
- Kartagener-Syndrom, Primäre Ziliendyskinesie.

- Immundefekte, z. B. IgG-Subklassen-defekte.
- Störungen des Komplementsystems.
- Septische Granulomatose.
- Gastroösophagealer Reflux.
- Fehlbildungen der Atemwege mit/ohne Fisteln, Stenosen.
- Fremdkörperaspiration.
- Mykoplasmen-, Chlamydien-Pneumonie.
- Pertussis.
- Tuberkulose.
- Restriktive Ventilationsstörungen, z. B. EAA.
- Systemerkrankungen.
- Cerebralparese.

Tab. 1

Seit zehn Jahren gerät in diesem Kontext das Kartagener-Syndrom/Primäre Ziliendyskinesie (KS/PCD) in den Fokus des wissenschaftlichen und ärztlichen Interesses. So konnten neue Erkenntnisse durch mo-

lekulargenetische und funktionsanalytische Studien gewonnen und die diagnostischen Möglichkeiten erweitert werden. Ziel dieses Beitrages ist die Darstellung des handlungsrelevanten krankheitsspezifischen Wissens.

Das KS/PCD ist eine genetisch heterogene, in der Regel autosomal/rezessiv vererbte Erkrankung, die bei Kindern konsanguiner Eltern häufiger vorkommt. Bisher bestätigte Gen-Loci liegen auf den Chromosomen 5 und 9 [14, 24, 41, 45]. Darüber hinaus sind über 200 krankheitsassoziierte Kandidatengene bekannt. Im deutschsprachigen Raum wird die Prävalenz auf 1:15.000 bis 20.000 geschätzt. In Deutschland kann von ca. 4.000 Patienten ausgegangen werden, davon sind ca. 900 im Kindes- und Jugendalter. Pro Jahr werden in Deutschland ca. 50 Kinder mit PCD/KS geboren.

Die PCD ist eine angeborene Funktionsstörung der körpereigenen Zilien mit daraus resultierenden Begleit- und Folgeerkrankungen. Durch den zugrunde liegenden Defekt wird die Reinigungsleistung der respiratori-

schen Zilien bis um den Faktor 15 verzögert. Dadurch verbleiben Partikel und Bakterien/Viren länger in den Bronchien und können ihr schädigendes Potenzial entfalten.

Findet sich zusätzlich ein Situs inversus, wird dieses Krankheitsbild als Kartagener-Syndrom bezeichnet. Menschen mit Situs inversus haben zu ca. 50 Prozent gleichzeitig eine Zilienfunktionsstörung.

Zilienstruktur und Funktion

Faszinierenderweise ist die Ultrastruktur aller Zilien vom Flagellaten bis zum Homo sapiens und auch innerhalb eines Individuums gleich: Neun periphere Doppelmikrotubuli mit innerem und äußerem Dyneinarm und zwei zentrale Mikrotubuli (9 + 2) (Abb. 1).

Die inneren und äußeren Dyneinarme bewirken eine ATP-abhängige peitschenartige koordinierte Bewegung der Zilien im Bronchialschleim. Diese besteht aus einer schnellen Aktivphase und einer langsamen Erholungsphase. Dadurch wird eine nach zentral gerichtete Förderbewegung erzielt (Abb. 2).

Jede bronchiale Epithelzelle trägt etwa 200 Zilien. Deren Länge beträgt 5-7 µm Länge in der Trachea und 2-3 µm in der 7. Generation der Atemwege bei etwa 0,25-0,33 µm Durchmesser. Im Respirationstrakt finden sich geschätzt 10⁹ Zilien/cm². Gesunde Zili-

en schlagen in einer Frequenz von ca. 13 Hz bei Kindern bzw. 11-12 Hz bei Erwachsenen (Abb. 3).

Ultrastrukturdefekte gehen mit einer Störung dieser mukoziliären Clearance einher. Elektronenmikroskopisch können bei PCD-Patienten zahlreiche Strukturdefekte gefunden werden wie ein totales oder partiales Fehlen der äußeren und inneren Dyneinarme (ca. 95 Prozent der Fälle), eine Verkürzung der Arme, Defekte der Radialspeichen, zu lange Zilien, Fehlen des zentralen Mikrotubulus bis hin zur Zilienaplasie.

Von der primären Ziliendyskinesie ist die sekundäre abzugrenzen. Diese kann im Rahmen von RSV-Infektionen, Pneumonien, Zigarettenrauchen passager oder langanhaltend auftreten. Eine Anomalie in der Ultrastruktur der Zilien findet sich dabei nicht.

Hinweisende Symptome im Neugeborenen- und Säuglingsalter

- Situs inversus partialis oder totalis.
- Postnataler Schnupfen.
- Unerklärbares Respiratorisches Distress Syndrom bei normal entbundenen Neugeborenen.
- Persistierender Husten.
- Rezidivierende Pneumonien. ➤

- Rezidivierende Rhinitiden.
- Innenohrschwerhörigkeit.
- Positive Familienanamnese.

Tab. 2 [2, 4, 6, 7, 9, 13, 16, 22, 29, 30, 34, 48, 49]

Assoziierte Erkrankungen

- komplexe Herzfehler (VSD, ASD, TGA, Aortenstenose).
- Ösophagusatresie.
- Unerklärlicher Hydrozephalus.
- Zystische Nierenerkrankungen.
- Glaukom.

Tab. 3

Hinweisende Symptome im Kindes- und Jugendalter

- Rezidivierende Sinusitiden.
- Rezidivierende Otitis media, wechselnde Hörbehinderung.
- Rezidivierende Pneumonien.
- Bronchiektasien, Atelektasen.
- Fehlerhafte Lungenanatomie und/oder -segmentation.
- Obstruktive Ventilationsstörung.
- Gastroösophagealer Reflux.

Tab. 4

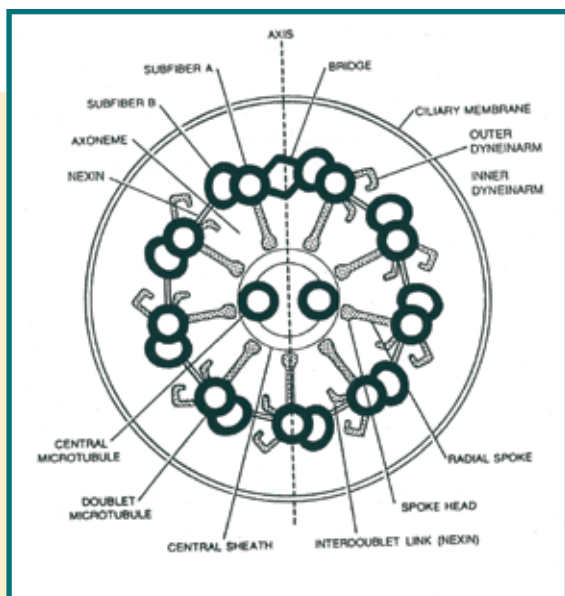


Abb. 1: Ultrastruktur der Zilien [22]

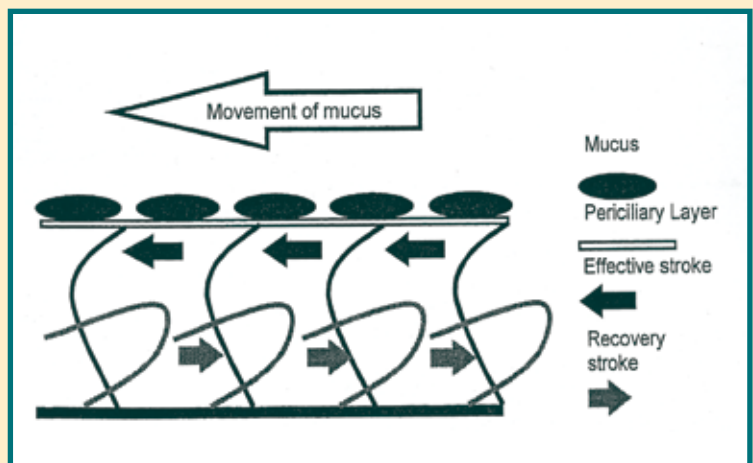


Abb. 2: Ziliärer Schleimtransport bei einem effektiven Zilienschlag [40]

Hinweisende Symptome im Erwachsenenalter

Symptome wie im Kindes- und Jugendalter, sowie:

- Nasale Polyposis.
- Tympanosklerose.
- Cholesteatom.
- Schwere chronisch-eitrige Bronchitis.
- Subfertilität der Frauen mit vermehrten extrauterinen Graviditäten.
- Männer meist infertil per via naturalis.

Tab. 5

Eine klinisch verdächtige Symptomkombination liegt vor bei:

- rezidivierenden Otitiden,
- Sinusitiden und
- Bronchitiden/Pneumonien mit und ohne Situs inversus.

Eingedenk der potenziellen Komplikationen und der assoziierten Folgeerkrankungen benötigen diese Patienten eine frühzeitige Diagnostik und intensive interdisziplinäre Therapie, da späte Diagnostik und verspätet einsetzende Therapie den Krankheitsverlauf deutlich aggravieren.

Potenzielle Krankheitsfolgen

- Chronisch eitrige Bronchitiden.
- Rezidivierende Pneumonien.
- Atelektasen, Bronchiektasien.
- Zunehmende bronchiale Obstruktion.
- Pneumothorax.
- Respiratorische Partial- und Globalinsuffizienz.
- Rechtsherzhypertrophie, Cor pulmonale.
- Sauerstoffbedürftigkeit.
- Wechselnde Hörminderung bis zur Schwerhörigkeit.
- Tympanosklerose, Cholesteatom.
- Ungewollte Kinderlosigkeit.

Tab. 6 (s. Abb. 4, 5)

Psychosoziale Folgen

- Zahlreiche Schul-, Arbeitsplatzfehltag und Krankenhausaufenthalte.
- Zeitliche Belastungen durch Arzt- und Krankengymnastikbesuche und die umfangreiche tägliche Therapie.
- Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
- Angst vor Zustandverschlechterungen.
- Soziale Isolierung. ➤

- Selbstzweifel, Minderwertigkeitsgefühl.
- Partnerschaftsprobleme.
- Notwendigkeit von beruflichen Umschulungen.
- Minderung der Erwerbs- und Berufsfähigkeit.
- Vorzeitige Berentung.

Tab. 7

Diagnostisches Vorgehen bei V. a. KS/PCD

Unübersehbar sind diagnostische Probleme in der Fläche und Tiefe. Viele symptomatische Menschen bleiben unterdiagnostiziert und untertherapiert. Die Diagnosestellung ist in den ersten zehn Lebensjahren einfacher. Danach wird eine Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Ziliendyskinesie häufig schwierig. Die Basisdiagnostik dient der Staturerhebung und dem Ausschluss konkurrierender Ursachen.

Basisdiagnostik

- Diff.-BB, BKS, CRP.
- IgA, IgG, IgM, IgE.
- IgG-Subklassen.
- Schweißtest.
- NBT-Test. ➤



Abb. 3: Blockbild respiratorischer Zellen mit Zilien



Abb. 4: 13 Jahre altes Mädchen mit Kartagener Syndrom und Atelektase im linken medialem Mittellappen-segment



Abb. 5: Jugendliche mit PCD, ALL, Atelektase rechtes Lungenunterfeld, Infiltrate im linken Lungenunterfeld bei Aspergillus-Sepsis

- Alpha-1-Antitrypsin, Transaminasen.
- Mykoplasma pneumoniae, Pertussis, Chlamydia pneumoniae, Aspergillus, Candida-AK/Titer.
- GT10.
- Präzipitierende AK.
- ANA, p/cANCA, C3, C4, GBMA.
- Blutgasanalyse.
- Nasen-, Ohr-, Rachenabstrich, Sputumkulturen mit Antibiotogramm.
- Impf-AK gegen Tetanus, Diphtherie.

Tab. 8

Prozeduren der Basisdiagnostik

- HNO-ärztliche Befundung, Audiometrie.
- Ophthalmologische Befundung (in den ersten 4 Lebensjahren).
- Spirometrie, Bodyplethysmographie mit Bronchospasmyse.
- Allergologische Diagnostik.
- Rö.-Thorax, Rö.-NNH, HR-CT-Thorax, MRT-Thorax.
- Sonographie Schädel und Abdomen.
- EKG, Echokardiographie.
- 2-Punkt-pH-Metrie.
- Ösophagogastroskopie.
- Bronchoskopie.

Tab. 9

Spezifische Diagnostik

Bei verdächtiger Symptomatik sollte nach der o. g. Ausschlussdiagnostik eine zielführende spezifische Diagnostik [2, 5, 8, 9, 12, 16, 17, 21, 23, 32, 35, 38, 40, 42] der präselektierten Patienten in einem diagnostisch entsprechend ausgestatteten pädiatrisch-pulmologischen Zentrum angestrebt werden. Hier sind u. a. zu nennen:

Diagnosezentren

- Universitätskinderklinik Bochum, Dr. med. Thomas G. Nüßlein, Alexandrinenstr. 5, 44791 Bochum. ➤

- Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, PD Dr. med. Peter Ahrens, Dieburger Str. 31, 64287 Darmstadt.
- Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universität Freiburg, PD Dr. med. Heymut Omran, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg.

Tab. 10

Grundsätzlich sollte der Patient einmal einem Diagnosezentrum vorgestellt werden. Dort wird zuerst das nasale NO-Exhalat gemessen. Die Messwerte sind bei Patienten mit KS/PCD meistens deutlich niedriger.

Nach Gewinnung von vitalen, zilientragenden respiratorischen Epithelzellen mittels einer Bürsten- bzw. Zangenbiopsie wird dann eine qualitative und quantitative Beurteilung der Zilienfunktion (Schlagfrequenz, Bewegungsmuster) mittels inverser Mikroskopietechnik im Phasenkontrastmikroskop mit Videodokumentation durchgeführt.

Bei pathologischem Befund werden die Biopsate an einen erfahrenen Pathologen geschickt, z. B. Prof. Dr. med. Konrad Morgenroth (Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum an den BG-Kliniken Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Champ-Platz 1, 44789 Bochum) oder Dr. med. Stefan A. Tschanz (Anatomisches Institut, Universität Bern, Bühlstr. 26, CH 3012 Bern). Hier wird in der Transmissions-Elektronenmikroskopie der Nachweis oder Ausschluss eines Defektes in der Ultrastruktur der Zilien erbracht. Dies erfordert vom Untersucher viel Erfahrung und Geduld, da mindestens 100 bis 200 exakt orthograd getroffene Zilienquerschnitte auf einheitliche morphologische Defekte untersucht und beurteilt werden müssen.

Trotz dieser aufwändigen Spezialdiagnostik können nicht alle Befunde zweifelsfrei zugeordnet werden. In wenigen Fällen bleibt eine diagnostische Grauzone bestehen.

Seit Herbst 2004 steht nun ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Verfügung, wodurch auch unsichere Diagnosen verifiziert werden können. Durch eine nichtinvasive transnasale Bürstung können ab dem Säuglingsalter zilientragende Zellen gewonnen werden. Die luftgetrockneten Präparate werden anschließend zu PD Dr. med. Heymut Omran (Anschrift s. o.) geschickt. Omran kann mit einer von ihm entwickelten Me-

thode Defekte der äußeren und inneren Dyneinarme (95 % d. F.) mittels Anfärbung mit spezifischen Antikörpern in der hochauflösenden Immunfluoreszenz-Mikroskopie sicher nachweisen.

Spezifische Diagnostik des KS/PCD

- Anamnese und Klinik.
- Messung des nasalen NO-Exhalates.
- Qualitative und quantitative Beurteilung der Zilienfunktion.
- Transmissions-Elektronenmikroskopie.
- Immunfluoreszenz-Mikroskopie.

Tab. 11

Ab dem Jugendalter sind auch die Beurteilung der Spermienbeweglichkeit und der Nachweis eines spezifischen Defektes in der Ultrastruktur des Spermischwanzes möglich.

Literatur siehe S. 18

Teil 2 des Beitrags (Therapie, Betreuung, Ausblick) in Heft 3/05.

*Dr. med. Horst Seithe
Klinik für Kinder und Jugendliche
Klinikum Nürnberg Süd
Breslauer Str. 201, 90471 Nürnberg
E-Mail: Seithe@klinikum-nuernberg.de*

Literatur

- [1] Ahrens P, Heller K, Beyer P, et al. (1999): Antireflux surgery in children suffering from reflux-associated respiratory diseases. *Pediatric Pulmonology* 28: 89-93.
- [2] Ahrens P, Körbler H (2002): Primäre ziliäre Dyskinesie. *Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnostik. HNO aktuell* 10: 391-8.
- [3] Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. (2000): Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 481-485.
- [4] Biggart E, Pritchard K, Wilson R, et al. (2001): Primary ciliary dyskinesia syndrome associated with abnormal ciliary orientation in infants. *Eur Respir J* 17: 444-48.
- [5] Bromiker R, Neeman Z, Bar-Oz B, et al (2002): Early diagnosis of primary ciliary dyskinesia in a newborn without situs inversus. *Acta Paediatr* 91: 1002-5.
- [6] Bush A (1998): Congenital heart disease in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Cardiol.* 19: 191.
- [7] Bush A (2000): Primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 54: 317-24.
- [8] Bush A, Cole P, Hariri M, et al (1998): Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 12: 982-88.
- [9] Bush A, O'Callaghan C (2002): Primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 87: 363-5.
- [10] Cayan S, Conaghan J, Schriock ED, et al (2001): Birth after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular sperm from men with Kartagener/immotile cilia syndrome. *Fertil Steril.* 76: 612-4.
- [11] Ceccaldi PF, Carre-Pigeon F, Youinou Y, et al (2004): Kartagener's syndrome and infertility: observation, diagnosis and treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 33: 192-4.
- [12] Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C (2003): Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax* 58: 333-38.
- [13] Chin GY, Karas DE, Kashgarian M (2002): Correlation of presentation and pathologic condition in primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1292-94.
- [14] Chodhari R, Mitchison HM, Meeks M (2004): Cilia primary ciliary dyskinesia and molecular genetics. *Paediatr Respir Rev* 5: 69-76.
- [15] Cooley S, Lalchandani S, Keane DP (2002): Kartagener's syndrome in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 22: 89-90.
- [16] Coren ME, Meeks M, Morrison I, et al (2002): Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr* 91: 667-9.
- [17] Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhammer JH (2001): Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci.* 321: 3-10.
- [18] Date H, Yamashita M, Nagahiro I, et al (2001): Living-donor lobar lung transplantation for primary ciliary dyskinesia. *Ann Thorac Surg.* 71: 2008-9.
- [19] El Zein L, Omran H, Bouvagnet P (2003): Lateralization defects and ciliary dyskinesia: lessons from algae. *TRENDS in Genetics* 19: 162-67.
- [20] Ellerman A, Bisgaard H (1997): Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 10: 2376-79.
- [21] Escudier E, Roger G, Coste A (2004): Nasal ciliary investigations for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia in children. *Arch Pediatr* 11: 390-3.
- [22] Felix H, Holzmann D (2000): Funktion und Ultrastruktur der Zilien bei der primären ziliären Dyskinesie. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 699-704.
- [23] Friedman NR, Pachigolla R, Diskin RW, et al (2000): Optimal technique to diagnose primary ciliary dyskinesia. *Laryngoscope* 110: 1548-51.
- [24] Geremek M, Witt M (2004): Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions. *J Appl Genet* 45: 347-61.
- [25] Graeter T, Schafers HJ, Wahlers T, et al (1994): Lung transplantation in Kartagener's syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 13: 724-6.
- [26] Gubbawy H, Entzian P (2003): Das Kartagener-Syndrom. *Atemw.-Lungenkrkh.* 29: 121-24.
- [27] Hackett B P (2002): Formation and malformation of the vertebrate left-right axis. *Current Molecular Medicine* 2: 39-66.
- [28] Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Bush A, et al (1997): Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol* 22: 302-6.
- [29] Holzmann D, Felix H (2000): Neonatal respiratory distress syndrome – a sign of primary ciliary dyskinesia? *Eur J Pediatr* 159: 857-60.
- [30] Homma S, Kawabata M, Kishi K, et al (1999): Bronchiolitis in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 14: 1332-39.
- [31] Hossain T, Kappelman MD, Perez-Atayde AR, et al (2003): Primary ciliary dyskinesia as a cause of neonatal respiratory distress: implications for the neonatologist. *J Perinatol* 23: 684-7.
- [32] Jorissen M, Willems T, Van der Schueren B, et al (2000): Secondary ciliary dyskinesia is absent after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 54: 333-42.
- [33] Jung M, Jung EM, Brokof A, et al (2001): Physiotherapeutische Maßnahmen bei Klein- und Schulkindern mit primärer ziliärer Dyskinesie (Kartagener Syndrome). *Kinderkrankenschwester* 20: 209-14.
- [34] Kartagener M (1933): Zur Pathogenese der Bronchiektasien. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose* 83: 487-501.
- [35] Karadag B, James AJ, Bush A, et al (1999): Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary cilia dyskinesia. *Eur Respir J* 13: 1402-1405.
- [36] Knipping S, Holzhausen HJ, Wollschläger B, et al (2002): Ultrastrukturelle Veränderungen der Nasenschleimhaut bei primärer ziliärer Dyskinesie. *HNO* 50: 483-87.
- [37] Lama Martinez R, Santos Luna F, Salvatierra Velazquez A, et al (2000): Sequential double lung transplant in Kartagener's syndrome. *Arch Bronconeumol.* 36: 106-8.
- [38] McCormick J, Robb I, Kovets T, et al (2002): Optimal biopsy techniques in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Otolaryngol* 31: 13-7.
- [39] Mason PS, Adam E, Prior M, et al (2002): Effect of bacterial endotoxin and middle ear effusion on ciliary activity: implications for otitis media. *The Laryngoscope* 112: 676-80.
- [40] Meeks M, Bush A (2000): Primary ciliary dyskinesia: *Pediatric Pulmonology* 29: 307-16.
- [41] Moore A, Amselem S, Duriez B, et al (2004): Molecular basis of the primary ciliary dyskinesias. *Rev Mal Respir* 21: 521-6.
- [42] Nüßlein TG, Griese M, Nicolai T (2001): Ziliendiagnostik. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 826-37.
- [43] Nüßlein TG, Rieger CHL (2005): Primäre Ziliendyskinesie. *Monatsschrift Kinderheilkd.*, 153: 255-61.
- [44] O'Callaghan C (2004): Innate pulmonary immunity: cilia. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 26: 72-3.
- [45] Omran H (2005): Genetische Defekte bei primärer ziliärer Dyskinesie. *Monatsschrift Kinderheilkd.* 153: 246-54.
- [46] Pifferi M, Cangioti AM, Ragazzo V, et al (2001): Primary ciliary dyskinesia: diagnosis in children with inconclusive ultrastructural evaluation. *Pediatr Allergy Immunol.* 12: 274-82.
- [47] Philips GE, Thomas S, Bush A. et al (1998): Airway response of children with primary cilia dyskinesia to exercise and beta-2-agonist challenge. *Eur Respir J* 11 : 1389-1391.
- [48] Riente L, Fadda P, Mazzantini M, et al (2001): Kartagener's syndrome and rheumatoid arthritis: an unusual association. *Clin Rheumatol.* 20: 282-4.
- [49] Rutishauser M (2000): Klinik der primären ziliären Dyskinesie. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 705-10.
- [50] Steinkamp G, Seithe H, Nüßlein T (2004): Therapie der Primären Ziliendyskinesie. *Pneumologie* 58: 179-87.
- [51] Taccariello M, Parikh A, Darby Y, et al. (1999): Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 37: 29-32.
- [52] Thijssens K, Van Schil P, Van den Brande F, et al (1999): Left middle lobe resection for bronchiectasis in Kartagener's syndrome. *Acta Chir Belg.* 99: 260-2.
- [53] Thomson A (1999): Educational video: primary ciliary dyskinesia – How to treat it and live with it. *Arch Dis Child.* 81: 283B.
- [54] Vanderhoeft PJ (2000): Left middle lobe resection for bronchiectasis in Kartagener's syndrome. *Acta Chir Belg.* 100: 234.
- [55] Westlander G, Barry M, Petrucco O, et al (2003): Different fertilization rates between immotile testicular spermatozoa and immotile ejaculated spermatozoa for ICSI in men with Kartagener's syndrome: case reports. *Hum Reprod* 18: 1286-88.
- [56] Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS (2003): Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 21: 43-7.
- [57] Yoo Y, Koh YY (2004): Current treatment for primary ciliary dyskinesia conditions. *Expert Opin Pharmacother* 5: 369-77.

Der Eosinophile – Innocent Bystander oder Master Mind bei der Entstehung von Asthma bronchiale?

Tilmann Kallinich, Eckard Hamelmann, Charité Berlin

Einleitung

Im vorigen Teil dieser Serie wurden die Mastzelle als zentraler Bestandteil der IgE-vermittelten allergischen Sofortreaktion und deren Einfluss auf die allergische Entzündungsreaktion vorgestellt. In diesem Teil wird nun die Rolle des Eosinophilen diskutiert, der lange als wesentliche Effektorzelle für die Entwicklung von Asthma bronchiale galt. Neuere Ergebnisse stellen diese klare Zuordnung in Frage, weisen aber dennoch auf eine wesentliche Funktion des Eosinophilen bei der allergischen Spätreaktion und der Entwicklung von strukturellen Spätschäden hin.

Was sind Eosinophile?

Eosinophile sind Abwehrzellen aus der weißen Reihe, die ursprünglich für die

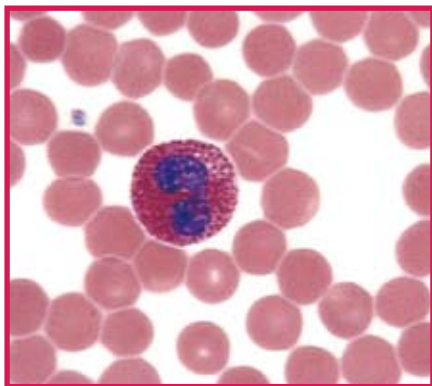


Abb. 1: Eosinophiler Granulozyt mit dicht gepackten roten Granula im Zytoplasma

Immunantwort gegen mehrzellige Parasiten, z. B. Helminthen, von Bedeutung waren. In der „zivilisierten“ Welt trifft man sie jedoch fast ausschließlich im Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen an. In gesunden Personen machen Eosinophile nur bis zu zwei Prozent der weißen Blutzellen aus, bei Allergikern dagegen findet man leicht Werte von fünf bis 15 Prozent. Eosinophile zeichnen sich durch dicht gepackte zytoplasmatische Granula aus, die sich durch namentgebende saure Farbstoffe (z. B. Eosin) anfärben lassen (Abb. 1).

Woher kommen und wohin gehen Eosinophile?

Eosinophile reifen unter dem Einfluss von Zytokinen, Interleukin (IL)-3 und dem sogenannten granulocyten-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) aus pluripotenten CD34+ Stammzellen im Knochenmark heran. Die endgültige Ausreifung der Zellen (terminale Differenzierung), die Ausschüttung aus dem Knochenmark in das

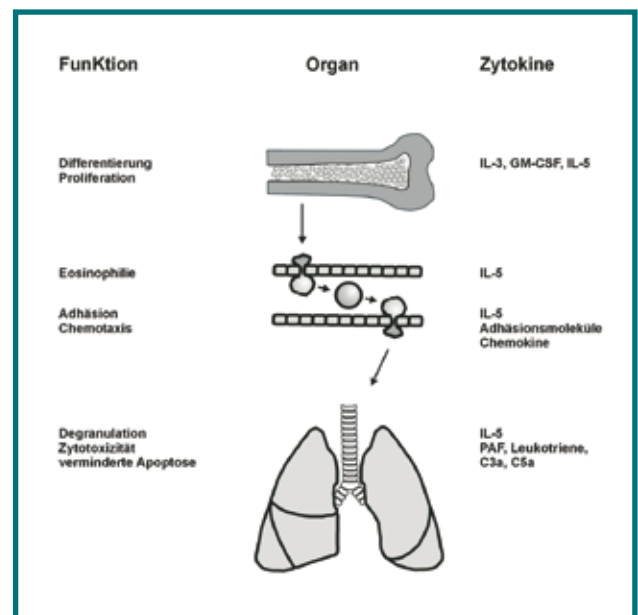


Abb. 2: Differenzierung und Aktivierung von Eosinophilen

periphere Blut sowie das weitere Überleben der Zellen hier und in den Zielorganen sind ganz entscheidend von dem Zytokin IL-5 abhängig (Abb. 2).

Die Einwanderung der Eosinophilen aus dem Gefäßbett, in dem sich die Zellen nur wenige Stunden aufhalten, in das allergisch entzündete Gewebe („homing“) ist ein mehrstufiger Prozess, der durch das Zusammenwirken von spezifischen Molekülen an den Oberflächen sowohl der Blutgefäße als auch den Eosinophilen, den sog. Adhäsionsmolekülen (AM), gesteuert wird (Abb. 3).

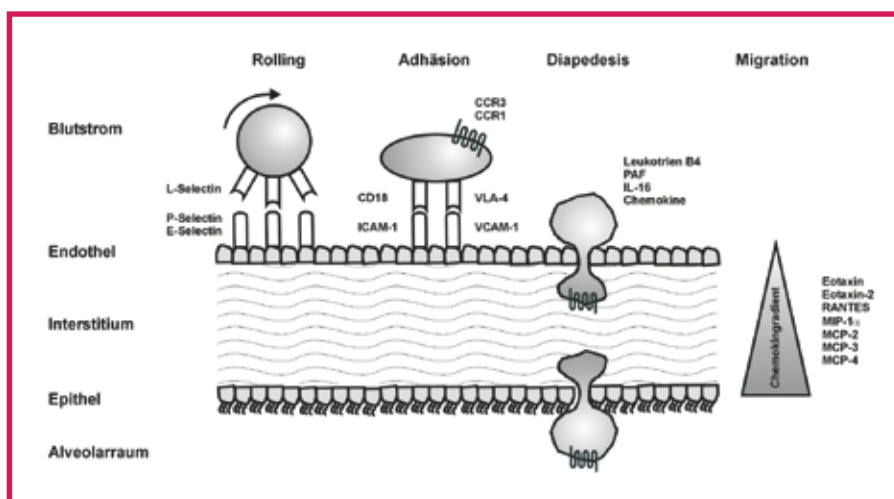


Abb. 3: Gewebeeinfiltration („homing“) von Eosinophilen

1. Zuerst kommt es nach initialem Kontakt zu einem Zusammenspiel von aktivierbaren Rezeptoren auf dem Endothel und den entsprechenden Liganden auf der Oberfläche der Eosinophilen. Diese als Selektine bezeichneten AM bewirken einen punktuellen Kontakt zwischen Gefäß und Eosinophilen und damit eine Verminderung der Blutflussgeschwindigkeit („rolling“).
2. Die jetzt verlangsamt an der Endothelinnenseite fließenden Eosinophilen werden durch Interaktion zwischen Integrine genannten AM und ihren Liganden auf dem Endothel fest gebunden („adhesion“).
3. Der endgültige Durchtritt durch das Endothel („Diapedese“) in das Interstitium sowie die weitere Wanderung („Migration“) der Zellen durch das Gewebe zum Ort der allergischen Entzündung wird entscheidend von löslichen Chemokinen, insbesondere Eotaxin, und deren Rezeptoren auf der Zelloberfläche (Chemokin-Rezeptor CCR-3) reguliert. Alle Prozesse im Zusammenhang mit der Wanderung der Eosinophilen vom Blut in das entzündete Gewebe werden auch entscheidend von dem Zytokin IL-5 mitgesteuert.

Wie werden Eosinophile aktiviert?

Im Gegensatz zur Mastzelle hängt die Aktivierung der eosinophilen Granulozyten nicht direkt vom Vorhandensein allergen-

spezifischer IgE-Antikörper ab. Die Degranulierung der Zelle wird vielmehr durch eine ganze Reihe von Faktoren ausgelöst, die im Rahmen einer allergischen Reaktion von anderen Zellen synthetisiert und sezerniert werden (z. B. Plättchen-aktivierender Faktor, Komplementfaktoren, Immunglobuline).

Welche Mediatoren setzt der Eosinophile frei?

Die Aktivierung der Eosinophilen führt zur Freisetzung von drei verschiedenen Arten von Mediatoren:

1. Kationische Proteine (major basic protein – MBP; eosinophil cationic protein – ECP; eosinophil-derived neurotoxin – EDN; eosinophil peroxidase – EPO) haben einen direkt toxischen Effekt auf

das Gewebe. Durch Änderung der Zellpermeabilität und Bildung von Sauerstoffradikalen schädigen sie die Pneumozyten und Endothelzellen. Zusätzlich führen sie zu einer direkten Erhöhung der Atemwegsreagibilität.

2. Zytokine, wie IL-3, IL-5 und GM-CSF, haben einen autokrinen Effekt auf die Eosinophilen und halten damit die allergische Spätreaktion aufrecht. Andere freigesetzte Zytokine wie IL-1, IL-6 oder TNF- α führen zu einer weiteren Verstärkung der akuten und chronischen Entzündungsreaktion.
3. Leukotriene (LT) und der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF) sind Lipidmediatoren aus Membranbestandteilen, die in besonders hoher Konzentration in Eosinophilen von Patienten mit allergischen Erkrankungen zu finden sind. PAF bewirkt eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und erleichtert somit die weitere Migration von Entzündungszellen. LT führen direkt zu einer Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur, was zu einer erhöhten Atemwegsreagibilität (AHR) führt. Zudem induzieren sie die Schleimproduktion und rekrutieren weitere Eosinophile in das Gewebe.

Welche Rolle spielen Eosinophile bei der allergischen Reaktion?

Im Gegensatz zur Mastzelle spielt der eosinophile Granulozyt vor allem eine entscheidende Rolle bei der allergischen Spätreaktion

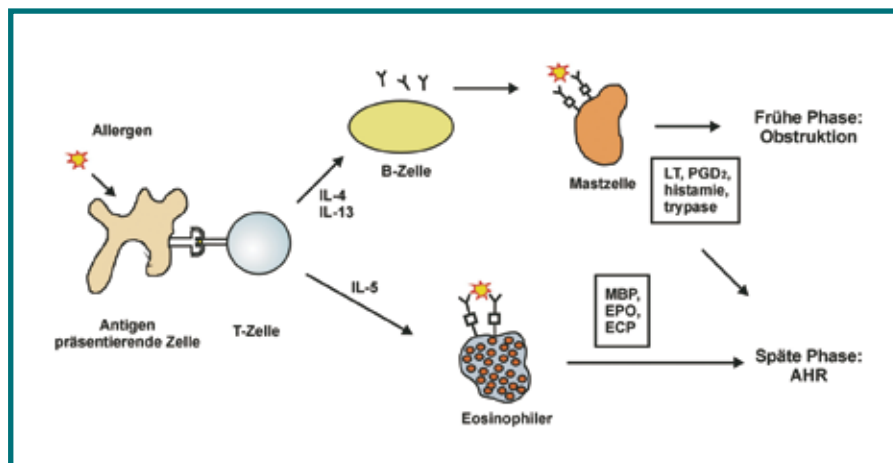


Abb. 4: Die Rolle von Eosinophilen bei der allergischen Entzündung

und bei der Chronifizierung des Krankheitsbildes (Abb. 4). Angelockt von den Faktoren, die während der Akutphase von aktivierten Mastzellen und T-Zellen vom Th2-Phänotypen abgegeben werden (insbesondere IL-5), wandern die Eosinophilen in das Gewebe und verstärken die allergische Entzündung. Die Freisetzung der o. g. Mediatoren bewirkt sowohl die Schädigung des Parenchyms als auch die Ausbildung von AHR.

Die Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut, der bronchoalveolären Lavage und im Lungengewebe korreliert eindeutig mit dem Schweregrad der allergischen Beschwerden und der Lungenfunktionsveränderungen bei Patienten mit Asthma bronchiale. Zudem kommt es nach akuter Allergenexposition zu einem weiteren Anstieg der Eosinophilen im Lungengewebe. Umgekehrt führt eine erfolgreiche Kortisonbehandlung nicht nur zur klinischen Verbesserung, sondern auch zu einem Absinken der Eosinophilenzahl. Daher wurde viel Hoffnung auf neue therapeutische Strategien gesetzt, die sich direkt oder indirekt gegen die eosinophile Infiltration der Lungen richten (Tab. 1). Bei der ersten klinischen Studie mit anti-IL-5 Antikörpern wurde jedoch gezeigt, dass sich die asthmatischen Beschwerden und die Lungenfunktion trotz der dramatischen Abnahme der Eosinophilenzahl im Lungengewebe nach einmaliger Antikörpergabe nicht verbesserten.

Therapeutische Strategien gegen Eosinophile	
Ansatzpunkt	Strategie
Differenzierung und Aktivierung: Zytokine	• Anti-IL-5 Antikörper* • IL-12 Antikörper* • Anti-IL-3 Antikörper
Homing: Adhäsionsmoleküle	• Anti-Selektine • Anti-VLA4* • Anti-VCAM-1*
Migration: Chemokine	• Anti-Eotaxin • Anti-CCR-3
Effektorfunktion: Mediatoren	• LT-Rezeptorantagonisten (Singulair®)* • 5-Lipoxygenasehemmer (Zileuton: Zyflo®)* • PAF-Antagonisten

Tab. 1. In experimentellen Studien; * in klinischer Prüfung; * in klinischem Einsatz

Daher wurde eine Folgestudie mit mehrfacher anti-IL-5 Behandlung durchgeführt, die zwar wiederum keine direkte Veränderung in der Lungenphysiologie nach Antikörpergabe aufzeigte, jedoch klare Hinweise ergab auf eine Verminderung von Faktoren, die im Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen der Atemwege stehen („remodelling“). Gleichermäßen zeigte eine experimentelle Studie, dass genetisch veränderte, für Eosinophile defiziente Mäuse keine Anzeichen für remodelling nach allergisch induziertem Asthma aufwiesen.

Schlussfolgerung

Die genaue Beurteilung der Eosinophilen bei der Entwicklung von allergischen Erkrankungen und insbesondere Asthma bronchiale ist derzeit Gegenstand der Diskussion. Ihre

Ausreifung im Knochenmark, ihre Migration ins Gewebe sowie ihr Überleben dort sind ganz maßgeblich abhängig von dem Zytokin IL-5. Während ihre Rolle als wesentliche Effektorzelle in der allergischen Spätreaktion aufgrund von erfolglosen Studien mit anti-IL-5 in Frage gestellt werden darf, kommt den Eosinophilen aber wahrscheinlich eine maßgebliche Funktion bei der Entwicklung von strukturellen Veränderungen des Lungenparenchyms als Spätfolge von Asthma zu. Neue Therapiekonzepte unter Einsatz von neuen oder mehreren Antagonisten („Antikörper-Cocktail“) wird Aufschluss über die Funktion der Eosinophilen bei Allergie und Asthma bringen.

Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
Pädiatrische Allergologie
Charité, Campus Virchow Klinikum,
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie
und Immunologie
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Tel.: 030-450 566 313
Fax: 030-450 566 931
E-Mail: Eckard.Hamelmann@charite.de

Literatur

[1] Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990 Oct 11; 323 (15): 1033-9.
[2] Blumchen K, Kallinich T, Hamelmann E. Interleukin-5: a novel target for asthma therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2001 May; 1 (3): 433-53.
[3] Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, Barnes N, Robinson D, Kay AB. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest.* 2003 Oct; 112 (7): 1029-36.
[4] Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Kinetics of

allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug; 160 (2): 640-7.
[5] Giermycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev.* 1999 Jun; 51 (2): 213-340
[6] Hamelmann E, Gelfand EW. IL-5-induced airway eosinophilia – the key to asthma? *Immunol Rev.* 2001 Feb; 179: 182-91
[7] Hamelmann E, Cieslewicz G, Schwarze J, Ishizuka T, Joetham A, Heusser C, Gelfand EW. Anti-interleukin 5 but not anti-IgE prevents airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Sep; 160 (3): 934-41.

[8] Leckie MJ. Anti-interleukin-5 monoclonal antibodies: preclinical and clinical evidence in asthma models. *Am J Respir Med.* 2003; 2 (3): 245-59
[9] Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998 May 28; 338 (22): 1592-600
[10] Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood.* 1992 Jun 15; 79 (12): 3101-9.
[11] Wardlaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: A multistep paradigm. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Nov; 104 (5): 917-26.
[12] Wills-Karp M, Karp CL. Eosinophils in asthma: remodeling a tangled tale. *Science.* 2004 Sep 17; 305 (5691): 1726-9.

US-Warnhinweise zu topischen Calcineurininhibitoren: Unverständnis bei deutschen Experten

Auf Vorschlag des Pediatric Advisory Committee, eines Ausschusses von Kinderärzten, der die amerikanische Gesundheitsbehörde „Food and Drug Administration“ (FDA) berät, beschloss die FDA Anfang des Jahres, Warnhinweise in die Fachinformation der topischen Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus aufzunehmen. In den sogenannten „black box warnings“ wird auf ein mögliches Krebsrisiko bei der Verwendung dieser Substanzen in der Therapie der atopischen Dermatitis hingewiesen. Allergologen und Dermatologen in Deutschland halten solche Warnhinweise allerdings nicht für gerechtfertigt.

Keine Hinweise auf höheres Krebsrisiko

Prof. Dr. Ulrich Wahn, Direktor der Klinik für Pädiatrie an der Berliner Charité, sieht in der Empfehlung der FDA einen besonders vorsichtigen Umgang mit den relativ neuen Substanzen – vor allem in Bezug auf Kinder. Wie er in einem Interview mit der Deutschen Apothekerzeitung [1] erklärte, basiert die Entscheidung für Warnhinweise auf Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen mit extrem hohen Dosierungen und aus einer sehr geringen Anzahl verschiedener maligner Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern. Diese Zahl müsse jedoch mit einer gleich großen Gruppe Nicht-Behandelter verglichen werden. Wahn: „Nach meinem Kenntnisstand ist die Anzahl gemeldeter maligner Erkrankungen in der Gruppe der Behandelten niedriger als unter den Nicht-Behandelten.“ Insofern dürften aus den jetzt beschlossenen Warnhinweisen keine Schlüsse auf ein individuelles Risiko einzelner Patienten abgeleitet werden.

Ähnlich äußert sich auch Prof. Dr. Dr. Johannes Ring von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München [2]. Pimecrolimus und Tacrolimus hätten weltweit an Millionen von Patienten ihren Nutzen in der Neurodermitis-Therapie unter Beweis gestellt, betont Ring. Es sei schwer nachvollziehbar, wie die FDA ihre Schlussfolgerungen rechtfertige, „da die verfügbaren Daten keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Verwendung der topischen Medikamente und Krebserkrankungen bei Menschen zeigen“. Ring weiter: „Es gibt bisher keine klinischen Beweise dafür, dass diese topischen Präparate bei Neurodermitis das Krebsrisiko erhöhen.“ Auch gebe es keine Belege für eine systemische Immunsuppression durch Kurzzeittherapie oder intermittierende Langzeitbehandlung der atopischen Dermatitis mit diesen Substanzen. Rings Appell an die Verantwortlichen: „Wir bitten alle Gesundheitsbehörden, die diese Arzneimittel erneut überprüfen, ihre Entscheidungen ausschließlich auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse zu treffen.“

Prof. Dr. Thomas Werfel, Leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), weist darauf hin [1], dass die Calcineurininhibitoren zu den wenigen neuen Therapieprinzipien



Prof. Dr. Ulrich Wahn



Prof. Dr. Dr. Johannes Ring



Prof. Dr. Thomas Werfel

gehören, die nach sorgfältiger, kontrollierter klinischer Prüfung von Beginn an auch für Kinder zugelassen waren. Es sei durchaus sinnvoll, betont er, dass die FDA hier besonders vorsichtig agiere, aber: „Warum es zu diesem Zeitpunkt zu einer Black-Box-Warnung gekommen ist, bleibt für Außenstehende nicht ganz nachvollziehbar.“ Sowohl die publizierten Daten als auch die Meldungen über Krebserkrankungen nach Zulassung dieser Medikamente sprächen nicht dafür, dass ein erhöhtes Krebsrisiko bei der Behandlung mit Calcineurininhibitoren vorliege. Womöglich wolle die FDA via black box warning den in den USA gängigen „Off-Label-Use“ einschränken.

Prof. Werfel denkt dabei vor allem auch an die Kleinkinder unter zwei Jahren, für die eine Behandlung mit Tacrolimus und Pimecrolimus bislang nicht zugelassen ist. Die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der

MHH hatte die Studienleitung bei einer großen kontrollierten Multicenterstudie, in der Säuglinge ab drei Monaten über einen längeren Zeitraum mit topischen Calcineurininhibitoren behandelt wurden. Werfel: „Aus den Ergebnissen dieser und anderer publizierter Studien ließ sich kein Sicherheitsrisiko bei der Verwendung von topischen Immunmodulatoren ableiten.“ Es wäre sehr wünschenswert, so Werfel weiter, wenn die

pharmazeutischen Unternehmen die Zulassung von Tacrolimus und Pimecrolimus auch für jüngere Kinder vorantrieben.

Alternative zu Kortikoiden

Dies gilt umso mehr, als die Akzeptanz der Calcineurininhibitoren im Gegensatz zur alternativen Therapieoption mit Kortikosteroiden außerordentlich hoch ist. Prof.

Wahn sieht einen glücklichen Umstand darin, „gerade bei der Behandlung von jungen Menschen eine Alternative zu den topischen Kortikosteroiden zu haben“. Es sei selbstverständlich, dass die Tacrolimus- oder Pimecrolimus-Therapie mit der gebotenen Sorgfalt überwacht und dokumentiert werden müsse. Doch: „Wir sollten dies in dem Bewusstsein tun, dass wir den Kindern die Exposition gegenüber Kortikosteroiden in

einer sensiblen Altersphase ersparen bzw. auf ein notwendiges Minimum reduzieren können.“

Quellen

- [1] Deutsche Apothekerzeitung 12, 24.3.05, S. 50
- [2] Europäische Experten äußern Unverständnis über US-Warnhinweise zu Neurodermitis-Medikamenten. Pressemitteilung vom 25. April 2005

Aktuelle Fragen an den Allergologen

Diagnostische Wertigkeit der IgG-Antikörper gegen Nahrungsproteine

Dr. M. P. aus K. schreibt:

Ich habe eine Frage zu einer Patientin, die sich wegen akuter Bauchschmerzen in der Kinderklinik befand.

Die Kollegen dort diagnostizierten eine Kuhmilchallergie aufgrund eines erhöhten IgG-Werts. Auszug aus den Befunden: negativer H2-Atemtest Laktose, milde Erhöhung des Beta-Laktoglobulin IgG mit 31 mg/l (Norm bis 25), Casein, α -Laktoglobulin unauffällig, Nahrungsmittelscreening fx5 unauffällig.

Ich kenne das Kind seit einem Jahr. Im Januar eine akute Gastroenteritis. Über weitere Durchfälle oder Bauschmerzen ist nichts bekannt, keine Dystrophie, eher Übergewicht.

Die Klinik verordnete eine kuhmilchfreie Diät bis auf weiteres. Ist das korrekt?



Dr. med. Martin Claßen, Klinikum Links der Weser, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bremen

Bei der 4 ⁹/₁₂ Jahre alten Patientin bestanden

plötzlich auftretende Bauchschmerzen sowie Erbrechen. Als Auslöser wurde von der Mutter Milchgenuss vermutet, nachdem vorher für vier Wochen eine milchfreie Diät eingehalten worden war (ohne dass der Grund hierfür aus den Unterlagen klar ersichtlich ist). Bei negativem H2-Atemtest

Laktose und negativen IgE-Ak gegen Kuhmilchproteine wird aufgrund leicht erhöhter IgG-Antikörper gegen Casein die Diagnose einer Kuhmilcheiweißallergie gestellt und eine kuhmilchfreie Diät empfohlen.

Der vorliegende Fall wirft aus allergologischer und gastroenterologischer Sicht zwei Hauptfragen auf:

- 1. Diagnostische Kriterien einer Milchproteinallergie**
- 2. Diagnostische Wertigkeit der IgG-AK gegen Nahrungsproteine**

Zu 1:

Nahrungsunverträglichkeiten können sich im Bereich des Gastrointestinaltraktes

vielfältig manifestieren. Neben den nicht immunologisch vermittelten Unverträglichkeiten (z. B. Kohlenhydratmalabsorptionen) werden bei den immunologisch bedingten die Hauptgruppen der IgE-vermittelten und der nicht-IgE-vermittelten Proteinunverträglichkeiten unterschieden. Eine weitere mögliche Klassifikation berücksichtigt Lokalisation und Histologie der Darmveränderungen [1, 2, 4].

Die Diagnose der Nahrungsproteinunverträglichkeit beruht vor allem auf Anamnese, Klinik und Ergebnissen von Karenz- und Expositionsversuchen (möglichst geblindet) sowie optional endoskopischen und histologischen Befunden (z. B. bei der eosinophilen Enterocolitis). Nachweise von IgE-Antikörpern (Prick, Serum) sowie Atopie-Patch-Test können vor allem bei V. a. IgE-vermittelte Allergie hilfreich sein, zeigen aber eine begrenzte Sensitivität und Spezifität [3, 5, 6]. Bei den im Gastrointestinaltrakt häufigen verzögerten, zellvermittelten Reaktionen helfen serologische Tests nicht weiter (Ausnahme Zöliakie).

Da die klinischen Kriterien im vorliegenden Fall nicht berücksichtigt sind und keine diagnostische Diät durchgeführt wurde,

kann die Diagnose „Kuhmilchallergie“ nicht als bewiesen angesehen werden. Die anamnestischen Daten sind wenig hinweisend auf eine Nahrungsunverträglichkeit, sondern passen eher zu einer akuten Infektion.

Zu 2:

Grundsätzlich ist die Bedeutung der IgG-Antikörper gegen Nahrungsproteine in der Diagnostik von Allergien fraglich. Sensitivität und Spezifität der IgG-Antikörper gegen Nahrungsproteine liegen niedrig, so dass viele Spezialisten die Untersuchung grundsätzlich ablehnen [3, 5, 6].

IgG-Antikörper werden bei Erhöhung der intestinalen Permeabilität (zum Beispiel nach gastrointestinalen Infekten, bei Zöliakie, M. Crohn und Mukoviszidose) regelmäßig gebildet und können mit Vorbehalt als Hinweis auf einen Dünndarmmucosachaden bewertet werden. Ohne entsprechende klinische Daten

(siehe oben) beweisen sie eine Unverträglichkeit nicht. Im vorliegenden Fall wurde dieser Laborbefund eindeutig überinterpretiert.

Zusammenfassend ist nach anamnestischen, klinischen und laborchemischen Daten eine Kuhmilchunverträglichkeit nicht bewiesen. Weitere Maßnahmen wären zur Sicherung der Diagnose notwendig. Nach meiner Einschätzung dürfte keine Unverträglichkeit vorliegen, so dass zunächst der Spontanverlauf unter Normalnahrung beobachtet werden sollte.

Wegen der großen Bedeutung der Milch für die Calciumzufuhr sollte eine kuhmilchproteinfreie Kost nur dann eingeführt werden, wenn die Diagnose einer Unverträglichkeit zweifelsfrei feststeht und durch eine adäquate Ernährungsberatung eine ausreichende Calciumzufuhr auch unter Diät sichergestellt ist.

Literatur

- [1] Heine RG: Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004 Jun; 4 (3): 221-9.
- [2] Sampson HA, Anderson JA: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30 Suppl: S87-94.
- [3] Sampson HA: Improving in-vitro tests for the diagnosis of food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Jun; 2 (3): 257-61
- [4] Sicherer SH: Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics.* 2003 Jun; 111 (6 Pt 3): 1609-16.
- [5] Teuber SS, Porch-Curren C: Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003 Jun; 3 (3): 217-21.
- [6] Senna G, Passalacqua G, Lombardi C, Antonicelli L: Position paper: controversial and unproven diagnostic procedures for food allergy. *Allerg Immunol. (Paris)* 2004 Apr; 36 (4): 139-45.

Dauertherapie bei Belastungsurtikaria mit Atemnot

Dr. W. G. aus L. fragt:

Mein Patient, ein fünfjähriger Junge, leidet seit Geburt an schwerer Neurodermitis. Allergiediagnostik wurde im Oktober 2000 durchgeführt. Die Behandlung erfolgte nach einer bakteriellen Superinfektion mit Lymphknotenabszess und septischem Krankheitsbild im Oktober 2000 mit i.v.-Antibiose und anschließend Advantan, Alphason und Parfenac Milch. Der Patient wurde daraufhin auch mit Neocate ernährt. Die Haut besserte sich im Laufe der Jahre, wobei immer wieder bei akuten Schüben Advantan angewendet wurde. Douglan Creme brachte keine Besserung. Seit Oktober 2004 treten zunehmend obstruktive Bronchitiden auf. Diese werden akut mit Inhalationen mit Pädiamol und Atrovent behandelt. Eine Dauertherapie ist bei der sehr alternativ eingestellten Mutter mit Heilpraktiker im Freundeskreis zurzeit nicht möglich.

Der Patient leidet in letzter Zeit auch an einer zunehmenden Belastungsurtikaria, die jetzt auch einmalig mit Atemnot verbunden war. Der Junge wurde im Januar 2005 in unserer kinderpulmologischen Ambulanz vorgestellt. Ein Notfallset wurde verordnet.

Welche Dauertherapie sollte durchgeführt werden, wenn der Patient jetzt in einem Fußballverein aufgenommen wird und sich häufig körperlich anstrengen wird?



Prof. Dr. Bodo Niggemann, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité Berlin

Bei dem Jungen liegt eine ausgeprägte Atopie-Disposition vor, die sich (a) klinisch in einer schweren Atopischen Dermatitis und (b) laborseitig in einer starken Erhöhung des Gesamt-IgE sowie Polysensibilisierung gegen multiple Inhalations- und Nahrungsmittelallergene im Serum äußert. Gelegentlich wurden broncho-obstruktive

Symptome bei respiratorischen Infekten beobachtet.

Im Vordergrund steht klinisch jetzt eine Belastungs-abhängige Urtikaria-Symptomatik, die einmalig auch mit Atemnot verbunden war. Interessant zu wissen wäre, ob die beobachtete Atemnot durch eine periphere Obstruktion, ein Larynxödem oder durch eine orale Schwellung hervorgerufen wurde.

Als Ursache der Symptomatik kommt entweder eine cholinerge Urtikaria oder eine Nahrungsmittel-abhängige, Belastungs-induzierte Urtikaria bzw. Anaphylaxie (FDEIU, food-dependent, exercise-induced urticaria, oder FDEIA, food-dependent, exercise-induced anaphylaxis) in Frage. Gegen eine cholinerge Urtikaria sprechen die gleichzeitig auftretende Atemnot sowie die andersartige Morphe (cholinerge Urtikaria = kleinfleckige Urtikaria). Die Eigenanamnese im Verlauf, die ausgeprägte Polysensibilisierung und das klinische Gesamtbild entsprechen am ehesten einer FDEIA, wobei fließende Übergänge von einer Urtikaria über respiratorische Symptome bis hin zum Vollbild einer Anaphylaxie mit Kreislaufinsuffizienz

bestehen. Während Letzteres glücklicherweise selten vorkommt, werden Situationen, wie sie bei diesem Patienten beschrieben wurden, in der täglichen Praxis wahrscheinlich unterdiagnostiziert.

Diagnostisch ist eine detektivische Suche nach dem oder den Auslösern zwar wünschenswert, meist aber nicht erfolgreich. Man sollte in jedem Fall den Versuch unternehmen, anhand einer gezielten Anamnese mögliche Auslöser in eine engere Wahl zu ziehen, um diese dann allein sowie in Kombination nach körperlicher Belastung zu provozieren. Aufgrund einer Reihe von möglichen sog. Augmentationsfaktoren, die die Reizschwelle für anaphylaktische Reaktionen senken können (neben körperlicher Belastung z. B. die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Alkohol sowie psychologische und hormonelle Faktoren), ist eine Reproduzierbarkeit der Symptomatik meist nicht gegeben. Insbesondere nach jeder erneuten Episode sollte daher ein besonderes Augenmerk auf die Anamnese der in der Stunde vor der körperlichen

Belastung abgespielten Ereignisse, v. a. auch der zu sich genommenen Nahrungsmittel, gerichtet werden.

Falls keinerlei spezifische Hinweise für mögliche Auslöser verdächtig werden können, muss ein pragmatischer Therapieansatz gewählt werden. Dieser könnte z. B. in einer längerfristigen Gabe eines nicht-sedierenden oralen Antihistaminikums bestehen. Ein systemisches Steroid sollte für akute Episoden bereit sein. Im vorliegenden Fall sollte auch

ein kurz wirksames Beta-2-Mimetikum zur Hand sein. Die Frage nach der Verschreibung eines Adrenalin-Selbstinjektions-Sets muss nach der möglichen Gefährdung des Patienten sowie der persönlichen Risikoeinstellung der Familie diskutiert und individuell entschieden werden. Im gegebenen Fall kann auch ein zurückhaltendes Vorgehen gerechtfertigt sein.

Wirksamkeit des „Febreze Allergenblockers“

Frau V. L. aus S. fragt:

In einem Flyer der Deutschen Haut- und Allergiehilfe e. V., Bonn, zur Allergenreduktion in Innenräumen wird neben anderen Methoden zur Allergenreduktion auch auf den „Febreze Allergenblocker“ hingewiesen. Welche Informationen zur Wirksamkeit und zu den Risiken dieses Produkts liegen vor?



Dr. med. Sabine Schmidt, kinderumwelt gGmbH, Osnabrück

Zur Beschreibung des Produkts, das mit Hinweis auf die Empfehlung der Deutschen Haut- und Allergiehilfe e. V. auch im Fernsehen beworben wird, ein Zitat aus der Firmeninformation im Internet (www.febreze.de):

„Febreze Allergenblocker und Textilerfrischer ist ein Pumpspray auf Wasserbasis. Die

Wirkung beruht auf einem geruchslösenden Aktivstoff, der auf natürlicher Maisstärke basiert. Außerdem enthält der Febreze Allergenblocker und Textilerfrischer zusätzlich ein spezielles Polymer zur Allergenreduzierung in der Luft. Dieses Polymer wird üblicherweise in der Körperpflegeindustrie eingesetzt. Um den Allergenblocker und Textilerfrischer als Produkt auf Wasserbasis haltbar zu machen, enthält er einen Konservierungsstoff in sehr geringer Konzentration. Für den neuen Febreze Allergenblocker und Textilerfrischer wurde ein sehr geringer Anteil an Duftstoffen verwendet – der geringste aller Febreze-Produkte. Dieser leichte Stoff wurde speziell für duftempfindliche Konsumenten entwickelt

– und macht den Gebrauch und die Benutzung des Produktes noch angenehmer. Bei Nachfrage nach spezifischen Inhaltsstoffen können wir – unter Vorlage eines Allergiepasses – über die An- bzw. Abwesenheit einer Substanz Auskunft geben.“

Das Produkt kann nach Angaben des Herstellers auf praktisch allen Textilien angewendet werden. Febreze soll aus 30 cm Entfernung auf den Stoff aufgesprüht werden. Das zu behandelnde Textil soll auf der gesamten Oberfläche leicht feucht sein. Die für die optimale Wirkung erforderliche Dosierung hängt von der jeweiligen Anwendung ab.

Auf Anfrage an die Firma Procter & Gamble unter www.febreze.de wurde eine Fachinformationsschrift der MedCom Publishing GmbH aus dem Jahr 2004, erstellt in Zusammenarbeit mit der Deutschen Haut- und Allergiehilfe, übersandt.

Febreze Allergen Reducer Lowers Aeroallergen Levels That Emanate from Fabric Following Disturbances

J. C. O'Brien¹, K. Sarlo¹, S. Battucci¹, S. Reece¹, M. Alonso¹, H. Uchiyama¹, L. G. Arlian², D. L. Vyszynski-Moher², J. S. Neal², M. S. Morgan².

¹The Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH; ²Wright State University, Dayton, OH.

E-Mail: obrien.jc@pg.com

Rationale: Household textiles are reservoirs of odors and allergens. Interaction with fabrics can aerosolize allergens, potentially increasing allergen exposure. Febreze Allergen Reducer (AR) safely eliminates odors. The purpose of this study was to determine if it also reduces the amount of allergens that become airborne from fabrics.

Methodology: Febreze AR was tested for its ability to reduce dust mite (Der f 1, Der p 1) and pet (Fel d 1, Can f 1) allergens in the air following disturbance of upholstery fabric. Fabrics treated with carpet dust were left unsprayed or sprayed with water or product and allowed to dry. Fabrics were then subjected to repeated mechanized rubbing to simulate

friction from normal use, then attached to a pillow, placed inside an environmental chamber, and subjected to a weight-drop treatment to simulate striking or sitting. Airborne dust was collected during the weight-drop disturbance and analyzed for allergens via ELISA.

Results: Febreze AR reduced the amount of Der f 1, Der p 1, Fel d 1, and Can f 1 that became airborne from fabric by 64%, 80%, 84%, and 78%, respectively, versus no treatment ($p < 0.01$). Febreze AR also reduced 42%, 52%, 40%, and 44% more Der f 1, Der p 1, Fel d 1, and Can f 1, respectively, than water ($p < 0.07$).

Conclusions: The disturbance method developed in our laboratory aerosolizes large amounts of allergen. Febreze AR significantly reduces the amount of allergen that becomes airborne following this disturbance when compared to untreated or water treated controls. Regular base of this product, in combination with regular cleaning, should reduce exposure to airborne allergens in the home.

This Abstract is funded by: The Procter & Gamble Company

Auf Anfrage können Allergiker vom Hersteller Angaben zu den weiteren Inhaltsstoffen, insbesondere den Konservierungs- und Duftstoffen, erhalten. Kritisch bleibt die Unklarheit darüber, ob nicht diese Inhaltsstoffe ein zusätzliches Allergierisiko für die Anwender darstellen, insbesondere dann, wenn eine umfangreiche und wiederholte Behandlung aller allergenbelasteten Textilien in einem Wohnraum und/oder Schlafzimmer erfolgt. Angaben dazu, wie oft eine Behandlung erforderlich wird, bleiben in den Produktinformationen vage.

Die intensive Werbung für das Produkt und der begleitende Hinweis auf eine Empfehlung durch die Deutsche Haut- und Allergiehilfe e. V. führen zu großem Interesse bei den Betroffenen. Leider lassen die verfügbaren Daten und Untersuchungen keine ausreichenden Bewertungen über die Effektivität und die Risiken der Behandlung von Heimtextilien und Bettmaterialien zu.

Wie die Autoren der zitierten Arbeit aber schreiben, ist die alleinige Behandlung mit Febreze Allergenblocker sicher nicht ausreichend als Allergenreduktionsmaßnahme in den Wohnungen von Betroffenen. Weitere Reinigungsmaßnahmen und die Allergenkontaktvermeidung bleiben erforderlich. Febreze Allergenblocker ist sicher kein Freibrief z. B. für das Halten einer Katze in der Wohnung eines Patienten mit Katzenallergie.

Produktinformationen zu Febreze Allergenblocker und Textilerfrischer unter www.febreze.de

Die Deutsche Haut- und Allergiehilfe hat selbst keine Untersuchungen mit dem Produkt durchgeführt.

Die Broschüre führt die Wirkweise des Produkts etwas genauer aus. Der Allergenblocker basiert auf dem Polymer Polycarboxylat, das die an Textilien haftenden Allergene umschließt. Die daraus entstehenden Allergen-Aggregate verlieren durch das höhere Molekulargewicht ihre Schwebefähigkeit und sollen in den Textilien verbleiben. Damit kommt es zur Reduktion der in der Raumluft befindlichen Hausstaub- sowie Katzen- und Hundeallergene. Als Beleg für diese Aussage wird auf Arbeiten von O'Brien et al. 2003 verwiesen [1, 2].

Die Recherche nach weiteren wissenschaftlichen Belegen für die Wirkung von Febreze in Medline hat keine Treffer erbracht. Die im Flyer genannten Literaturzitate sind zum einen ein Abstract, vorgestellt auf dem Jahreskongress der American Thoracic Society im Mai 2003 in Seattle (Original Abstract im Kasten), und zum anderen ein Abstract, vorgestellt auf dem World Allergy Congress in Vancouver 2003.

In der in der Zusammenfassung beschriebenen Untersuchung wurden unter Laborbedingungen Bezugstoffe entsprechend der

empfohlenen Anwendung, entweder mit Febreze oder mit Wasser besprüht. Die Textilien wurden dann mechanisch beansprucht und anschließend, an einem Kissen befestigt, in einer Kammer wiederum mechanisch bewegt, um die Beanspruchung des Materials durch Sitzen oder Schlagen zu simulieren. Die Luft der Kammer wurde während der Belastungsphase auf den Allergengehalt untersucht.

Unter diesen Bedingungen konnte der Gehalt an den Majorallergenen Der f 1, Der p 1, Fel d 1 und Can f 1 in der gemessenen Luft um 64, 80, 84 bzw. 78 Prozent im Vergleich zum unbehandelten Material reduziert werden ($p < 0.01$). Im Vergleich zur Behandlung mit Wasser reduzierte Febreze Allergenblocker Der f 1, Der p 1, Fel d 1, und Can f 1 immer noch um 42, 52, 40 bzw. 44 Prozent ($p < 0.07$).

Wie hoch und relevant die verbleibende Allergenmenge war, wird nicht angegeben. Ebenso nicht die schon durch das Wasser erreichte Allergenreduktion. Im Flyer und auch bei einer Literaturrecherche waren keine Arbeiten zu finden, die die Wirkung von Febreze unter Feldbedingungen nachweisen. Es fehlen ebenfalls Daten, die den klinischen Effekt auf Patienten zeigen.

Literatur

[1] O'Brien JG, Sarlo K, Battucci S, Reece S, Alonso M, Uchiyama H, Arlian LG, Vyszynski-Moher DL, Neal JS, Morgan MS: Febreze Allergen Reducer™ Lowers Aeroallergen Levels that Emanate from Fabric Following Disturbance; 2003, Proceedings of the American Thoracic Society Congress, Seattle, WA. 2003: A685.

[2] O'Brien JG, Sarlo K, Alonso M, Battucci S, Reece S, Uchiyama H, Sercombe JK, Liu-Brennan D, Tovey ER: Febreze Allergen Reducer™ Lowers Airborne and Reservoir Der p1 Levels in Laboratory Tests of Household Bedding; 2003, Proceedings of the World Allergy Congress, Vancouver, BC, XV1111CACI.

Aktuelles zum DMP Asthma bronchiale

Frank Friedrichs, Aachen

In Bayern wird seit März dieses Jahres unter Beteiligung des Landesverbandes des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte über ein Kinder und Jugendliche betreffendes Disease Management Programm (DMP) Asthma bronchiale verhandelt.

DMP-Seminare mit Texten und Folien im Internet

In 15 deutschen Städten fanden zwischenzeitlich Informationsveranstaltungen zum DMP und zur Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma bronchiale statt. Über 650 Kinderärztinnen und Kinderärzte erhielten Informationen über die praktische Umsetzung des DMP und die neuen Therapieleitlinien. Eingeladen hatten die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin und der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte. In Kürze werden die beiden Vorträge „DMP Asthma“ und „NVL Asthma“ im Originalton und mit allen Vortragsfolien im Internet verfügbar sein. Unter www.dmp-asthma.de

erhalten interessierte Ärzte Zugang zu diesen und weiteren pneumologischen und allergologischen Vorträgen. Die Online-Fortbildung ist kostenlos und seitens der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Fortbildungspunkten zertifiziert. Eine unkomplizierte Registrierung beim ersten Besuch der Homepage ist erforderlich.

Nächste Schritte: Kontakte zu GKV und KV

Alle Ansprechpartner der sechs pädiatrischen Vereinigungen, die an der bereits 2002 erschienenen Stellungnahme zum DMP Asthma bronchiale beteiligt waren (GPA, GPP, AG Asthaschulung, BVKJ, DGKJ und Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitationsmedizin), wurden über das weitere Vorgehen informiert. Die Namen der Ansprechpartner findet man auf der von der GPA eingerichteten Homepage www.dmp-asthma.de.

Als nächste Schritte sind nun die Kontaktaufnahme zu den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherung auf Landesebene sowie Gespräche mit Vertretern der bei den DMPs nur als „beratende Institution“ fungierenden Kassenärztlichen Vereinigung erforderlich. Während die Fachgesellschaften hier ebenfalls nur beratende Funktion haben können, wird es Aufgabe des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte sein, die Verhandlungen zum DMP Asthma bronchiale zu führen. Wo vorhanden, werden sicherlich auch Pädiatrienetze Vertragspartner sein können. Wichtig erscheint die enge Zusammenarbeit mit den Landesqualitätsbeauftragten der AG Asthaschulung im Kindes- und Jugendalter e. V. Eine standardisierte, auf asthmakranke Kinder und Jugendliche speziell zugeschnittene Asthaschulung ist im DMP Asthma unverzichtbar.

Im Herbst 2005 weitere Fortbildungsveranstaltungen

Weitere Informationen zum Thema DMP Asthma werden bei den diesjährigen Jahrestagungen der vier pädiatrisch-allergologischen Gesellschaften, bei der Jahrestagung der DGKJ in Bremen und bei Sitzungen verschiedener Qualitätszirkel geboten werden. Fortbildungsveranstaltungen sind für den Herbst 2005 geplant.

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

Großes Interesse an DMP-Workshops

Über 650 Kinderärztinnen und Kinderärzte besuchten im Frühjahr dieses Jahres die 15 Workshops



von GPA und BVKJ zum DMP und zur Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale. Experten aus beiden Fachgesellschaften informierten über die Ausgestaltung des DMP und die neuen Therapieleitlinien – in München beispielsweise Prof. Dr. C. P. Bauer (links) und Dr. Christoph Runge (oben).
Fotos: Fujisawa Deutschland

Integrierte Versorgung asthmakranker Kinder und Jugendlicher in Südbayern

Otto Laub, Rosenheim • Josef Lecheler, CJD Asthmazentrum Buchenhöhe, Berchtesgaden • Heinz Reiniger, Kirchheim • Thomas Fendel, München

Wir haben es schon oft gehört und gelesen: Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch eine Hyperreagibilität der Bronchien und eine variable Atemwegsobstruktion. Weiterhin ist Asthma die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland und in den meisten Industrieländern.

Schwere Verlaufsformen von Asthma sind nicht schicksalhaft, sondern prinzipiell unter adäquater Therapie vermeidbar. Sozioökonomische Studien, die im Weißbuch Lunge zusammenfassend publiziert sind (Abb. 1) weisen zudem darauf hin, dass direkte und indirekte Krankheitskosten bei höheren Schweregraden um ein Mehrfaches höher sind als bei leichteren Schweregraden.

Integrierte Versorgung – rechtliche Grundlagen

Am meisten schlagen hinsichtlich dieser Kosten stationäre Behandlungstage zu Buche. Erkrankungen der Atemwege sind nach wie vor die häufigste Ursache für stationäre Behandlungen der Altersgruppe der 0-15-Jährigen [RKI 2004].

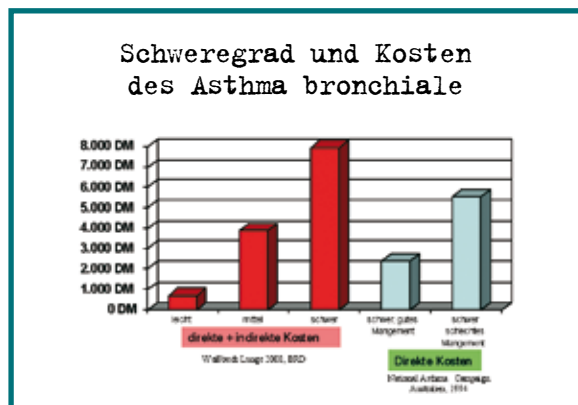


Abb. 1

Die MORBUS-Studie [Schlaudt 1995] zeigt, dass ca. 60 Prozent der Kinder und Jugendlichen mit geringergradigem Asthma, aber nur noch 22 Prozent der Patienten mit höheren Schweregraden adäquat behandelt sind. Hier sei die Frage erlaubt, ob nicht mangelndes Asthma-Management die höheren Schweregrade entscheidend mit verursacht.

Die Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen durch Kinder und Jugendliche zeigt hierbei ein strukturelles Problem: Nach einer aktuellen Statistik [RKI 2004] (Abb. 2) ist zwar die Mehrzahl der Vorschulkinder noch beim Kinder- und Jugendarzt, jedoch bereits in der Gruppe der 5-10-Jährigen besucht schon die Hälfte der Kinder nicht mehr den Kinder- und Jugendarzt, Jugendliche in noch erheblich geringerem Maße. Dabei

ist zu bedenken, dass gerade im Jugendalter höhere Schweregrade dominieren und gerade in diesem Alter das Auftreten von Komorbiditäten in oft erheblichem Maße zusätzlich zum Tragen kommt.

An dieser Stelle zeigt sich also eine Situation, um die gerade wir Kinder- und Jugendärzte uns in höherem Ausmaß als bisher kümmern sollten. Es gilt hierbei nicht nur die altersentsprechende

Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen durch Kinder und Jugendliche beim Allgemeinarzt vs. Kinderarzt

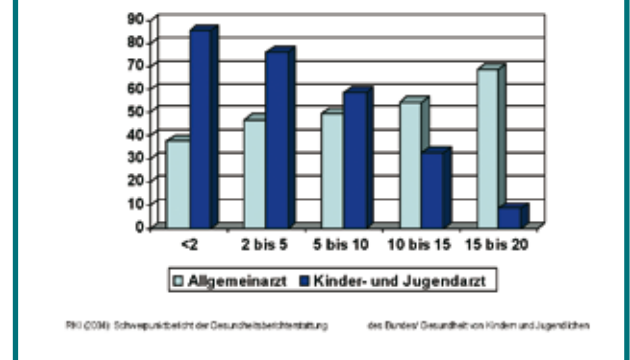


Abb. 2

Therapie, sondern auch die Krankheitsfolgen (Schulenausfälle, Berufswahlproblematik) im Blick zu behalten.

Schon seit langem wird von Experten eine stärkere Fokussierung der knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitssystem auf Patienten mit höheren Krankheitsschweregraden gefordert. Einsparungen, so ihr Appell, seien dann zu erwarten, wenn höhere Schweregrade vermieden werden könnten.

Neben Disease-Management-Programmen (DMPs) könnten Programme der integrierten Versorgung (IV) diesem Ziel besonders dienen und modellhaft neue Strukturen entwickeln.

Integrierte Versorgung – rechtliche Grundlagen

Die gesetzliche Grundlage der integrierten Versorgung ist der § 140 SGB V (Abs. a-d). Dabei sollen laut Gesetzgeber die Leistungserbringer über verschiedene Leistungssektoren

ren hinweg eine übergreifende Versorgung der Versicherten ermöglichen. Die dabei initiierten Verträge müssen zu einer qualitätsgesicherten, wirksamen, ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Patienten führen. Regionale Versorgungslösungen werden hierbei ausdrücklich bevorzugt.

Bis Ende 2006 ist eine Anschlagfinanzierung solcher Modelle möglich, die durch eine Reduktion der ärztlichen Gesamtvergütung und des Krankenhausbudgets erbracht wird und rechnerisch auf ein Gesamtvolumen von ca. 700 Mio. Euro pro Jahr geschätzt wird.

Integrierte Versorgung asthmakranker Kinder und Jugendlicher

Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen bietet sich aus o.g. Gründen zur Gründung integrierter Versorgungsstrukturen an, da aus daraus entstehenden Versorgungsnetzen letztlich alle Beteiligten Vorteile ziehen können:

■ **die Patienten:** Patienten werden nicht automatisch eingeschrieben, sondern können sich freiwillig entscheiden, ob sie das Angebot ihrer Kasse und des Versorgungsnetzwerks annehmen. Die Annahme der angebotenen Leistungen muss per Unterschrift dokumentiert werden.

Es wird eine Versorgung auf der Grundlage der jeweilig aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinien garantiert; Behandlungszeiten werden verkürzt (Reduktion von Wartezeiten, Vermeidung von Doppeluntersuchungen). Die Patienten werden aktiv in die Behandlungsprozesse einbezogen; Eigenverantwortung nimmt einen besonderen Stellenwert ein. Patienten können sich darauf verlassen, dass Leistungen, die bisher nur schwer zu erhalten waren (z. B. Patientenschulungen) für sie nun bereitstehen.

■ **die Ärzte:** Durch vermehrte Zusammenarbeit der Netzwerkpartner ist die organisatorische Belastung der Praxen durch chronisch kranke Patienten vermindert, Behandlungsprozesse werden effektiver und Kommunikationswege kürzer. Zudem werden neue Weiterbildungsmöglichkeiten eröffnet und nicht zuletzt Leis-



Abb. 3

tungen finanziert, die auch außerhalb der KV-Budgets erbracht werden können.

■ **die beteiligten Kliniken:** Einige Vorteile, die für den ambulanten Bereich genannt wurden, gelten auch für Kliniken, z. B. die verbesserten Informations- und Kommunikationswege. Schwere Verlaufsformen können schneller im Rahmen stationärer Rehabilitation versorgt werden.

Erster Vertrag jetzt in Südbayern geschlossen

In Südbayern wurde zum 1.6.2005 ein **Vertrag zur Integrierten Versorgung von asthmakranken Kindern und Jugendlichen** geschlossen. Vertragspartner sind die Deutsche Angestellten-Krankenkasse (DAK), das eben in Gründung befindliche Paednetz Bayern (zunächst vertreten durch Paednetz München), das CJD-Asthmazentrum Berchtesgaden und die Klinik Santa Maria Oberjoch.

Wenn das Vorhaben erfolgreich ist, kann der Vertrag nach ein bis zwei Quartalen auf die Gebiete Nordbayern und sicher auch auf Regionen außerhalb Bayerns ausgedehnt und können weitere Kliniken beteiligt werden.

Die **ambulante Versorgungsstruktur** sieht (DMP-konform) zwei Behandlungsebenen vor:

- die hausärztliche Ebene (Einschreibung, Fallmanagement, Spirometrie), und
- die pädiatrisch-pneumologische Ebene (Einschreibung, Fallmanagement, Spirometrie u/o. Bodyplethysmographie, Asthaschulungen, Mindestausstattung der Praxis nach Berner Kriterien).

Wesentliche Versorgungsinhalte IV-Vertrag Bayern	
Ambulant	Stationär
Case-Management Instruktion	Asthmacamp Rehabilitation
Familienschulung Elternschulung bei Kindern < 6 LJ. Asthmasport	

Erstmals wurden **Erstinstruktion** in der Praxis (und zwar als nicht-ärztliche Leistung: Inhalationstechnik, Notfallplan incl. Atem erleichternder Stellungen, Selbstwahrnehmung und Peak-Flow-Messung etc.) und **Elternschulung** bei Kindern unter dem 6. LJ (12 Einheiten á 45 min.) als gesondert vergütete Leistungen in ein solches Vertragswerk aufgenommen.

Asthmaschulungen erfolgen nach den Standards der AG Asthaschulung im Kindes- und Jugendalter.

Asthmasport umfasst Aufbau und Betreuung von Asthmasportgruppen; Dauer der Einzelstunde: 90 min. bei einer max. Teilnehmerzahl von 15 Kindern.

Asthmacamp bedeutet eine 14-tägige Blockschulung, vorzugsweise in den Schulferien, mit strukturierter Verhaltensbeobachtung zum Erkennen von Mängeln für ein optimales Krankheitsmanagement. Diese Option steht v. a. Kindern und Jugendlichen zur Verfügung, bei denen aufgrund struktureller Probleme (Lange Anfahrt zur Schulung, mangelnde Motivation, Komorbiditäten etc.) eine ambulante Schulung nicht möglich oder ausreichend ist.

Stationäre Rehabilitation ist im Vertrag ausdrücklich vorgesehen; sie kommt v. a. für Kinder und Jugendliche, die ambulant nicht zu führen sind, in Betracht.

Nicht direkt in den Versorgungsvertrag eingebunden, jedoch als weiterführende Förderung ausdrücklich erwähnt, sind Behandlungs- und Betreuungsmöglichkeiten im Rahmen der Kinder- und Jugendhilfe (§ 35 KJHG) oder der berufsvorbereitenden Maßnahmen (BvB) durch die Arbeitsverwaltung bei Jugendlichen in der Berufswahlentscheidung.

Bestandteil des Vertrags ist auch eine finanzielle Leistung für ein Netzwerkmanage-

ment, um Abrechnungen zu bewerkstelligen und gleichzeitig auch die EDV-technischen Möglichkeiten des Datentransfers zu realisieren; integrierte Versorgung kann nur gelingen, wenn die beteiligten Ärzte und Kliniken miteinander vernetzt sind.

Effizienz und Funktionsfähigkeit der IV müssen dokumentiert und nachgewiesen werden; dies wird vom Gesetzgeber gefordert. Daher erfolgt ein Evidenz-Check für alle eingeschlossenen Patienten u. a. mit der Child Behaviour Check List (CBCL).

Zusammenfassung

Erstmals wurde in Südbayern ein Vertrag zur integrierten Versorgung von asthmakranken Kindern und Jugendlichen geschlossen. An der Verwirklichung dieses Vertrags arbeiteten DAK, Paednetz München, AG Asthmaschulung bei Kindern und Jugendlichen (Landesgruppe Bayern), BVKJ Bayern, AG Niedergelassene der GPP, CJD Asthmazentrum Berchtesgaden und die Klinik Santa Maria Oberjoch eng zusammen.

Der Vertrag hat Pilotcharakter, ermöglicht aber, in relativ kurzer Zeit weitere Leistungserbringer (Netze, Kliniken) mit einzubeziehen. Er kann unmittelbar in beginnende DMP's eingearbeitet werden.

Mittelfristig ist geplant, evtl. ganz Bayern einzubeziehen, später auch Regionen außerhalb Bayerns.

*Otto Laub
Kinder- und Jugendarzt
Landessprecher Bayern der AG Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e. V.
Happinger Str. 98, 83026 Rosenheim
E-Mail: SprengLaub@aol.com*

*Dr. med. Josef Lecheler
CJD Asthmazentrum Buchenhöhe
Buchenhöhe 46, 83471 Berchtesgaden*

*Dr. med. Heinz Reiniger
Kinder- und Jugendarzt, Landesverbandsvorsitzender Bayern des BVKJ
Am Gasteig 23, 85551 Kirchheim*

*Dr. med. Thomas Fendel
Kinder- und Jugendarzt
Vorstandsvorsitzender Paednetz München
Isenschmidstr. 19, 81545 München*

Die Brücke zwischen Klinik und Praxis

Viermal jährlich aktuelle Informationen: Neue Therapien, Qualitätssicherung, Fortbildung, Elterninformationen, Fachliteratur, Seminar-/Kongresstermine

Bitte hier ausschneiden und im Fensterumschlag senden

Abonnementbestellung

Ich bestelle die Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ ab sofort zum Abo-Vorzugspreis von 33,60 € (für Studenten bei Vorlage einer Bescheinigung 25,00 €) für vier Ausgaben. Das Abonnement verlängert sich um ein weiteres Jahr, wenn ich nicht acht Wochen vor Ablauf schriftlich kündige.

Vorname/Name _____

Straße/Hausnummer _____ PLZ/Ort _____ Tel./Fax _____

Ich wünsche folgende Zahlungsweise: Bankeinzug gegen Rechnung

Bankleitzahl: _____ Geldinstitut: _____

Kontonummer: _____

Datum, 1. Unterschrift des Abonnenten

Diese Bestellung kann ich binnen einer Woche nach Bestelldatum (rechtzeitige Absendung genügt) durch schriftliche Mitteilung an die nebenstehende Adresse widerrufen.

Datum, 2. Unterschrift des Abonnenten

An die
Geschäftsstelle der GPA
Herrn Dr. Frank Friedrichs
Rathausstraße 10
52072 Aachen

Nützliches im WorldWideWeb

Stefan Müller-Bergfort, Hürth

Unter www.aufatmen-in-deutschland.de präsentieren der Deutsche Allergie- und Asthmabund, die Deutsche Atemwegsliga und die Patientenliga Atemwegserkrankung einen Internet-Auftritt, der nicht nur für Patienten, sondern auch für deren Angehörige und Eltern, für Hausärzte, Krankenkassen und Selbsthilfegruppen eine übersichtliche Informationsplattform darstellt. Ziel ist es, den interessierten Gruppen einen Wegweiser durch die pneumologische Versorgung in Deutschland an die Hand zu geben. Die Website informiert über die häufigsten pneumologischen Krankheitsbilder (Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem und COPD), ihre Symptome und Verbreitung in einigen Bundesländern. Im Serviceteil nennt sie Adressen pneumologisch orientierter Ärzte, Krankenhausabteilungen und Physiotherapeuten, dazu kommen Links zu verschiedenen Selbsthilfegruppen.

information ist – obwohl nicht ausdrücklich erlaubt – sicher zulässig.



Das englischsprachige Angebot der „Global Initiative for Asthma“ (GINA) findet sich unter www.ginasthma.com. GINA wurde 1993 in Zusammenarbeit des „National Heart, Lung, and Blood Institute“, der „National Institutes of Health“ der USA sowie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gegründet. Ziele sind u. a. die Förderung der öffentlichen Wahrnehmung von Asthma und seiner gesellschaftlichen Auswirkungen, das Voranbringen von Studien zur Untersuchung der steigenden Prävalenz von Asthma und zur Bedeutung von Umwelteinflüssen auf das Entstehen von Asthma. Dazu wurden Leitlinien entwickelt, deren

Verbreitung und Anwendung durch regionale Aktivitäten und Aktionen, z. B. den World Asthma Day, gefördert werden.

In englischer und teilweise französischer Sprache gehalten ist das Angebot der Radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Genf: www.casimage.com. Hier finden sich in fast 50 Sammlungen über 9.700 hochwertige radiologische Darstellungen, welche zumeist als



Fallbeispiele zusammengefasst und mit klinischen Angaben und Erklärungen versehen sind. Im Bereich „Thoracic Imaging“ sind 99 Fälle vorhanden, in den – französischsprachigen – Pädiatriebereichen weitere 70 Fälle aus den Gebieten Bewegungsapparat, Kopf und Thorax.

*Dr. med. Stefan Müller-Bergfort
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin/
Medizinische Informatik, Ärztlicher
Berater der msg systems AG, Hürth
E-Mail: stefan@hal612.de*



Ebenfalls vielfältige Informationen bietet das Allergie-, Informations- und Dokumentationszentrum (ADIZ) in Bad Lippspringe unter www.adiz.de. Vor allem die 32 Informationsblätter zu allen Themenbereichen der Allergie stellen ein besonderes Angebot dar, da diese kostenlos heruntergeladen werden können (unter „ADIZ-TIPPS“). Eine nicht-kommerzielle Benutzung dieser Falbblätter zur Patienten-



In Heft 4/2004 der „Pädiatrischen Allergologie“ ist die Leitlinie zu den Gesundheitsgefahren durch Tabakrauchbelastung von Kindern erschienen, in der Ausgabe 1/2005 die Leitlinie Inhalative Schimmelpilzbelastung. Die Publikation wird in diesem Heft fortgesetzt mit der Leitlinie Blei. Alle umweltmedizinischen Leitlinien wurden durch die Arbeitsgruppe Pädiatrische Umweltmedizin in der GPA erarbeitet und sind vom GPA-Vorstand in der abgedruckten Fassung autorisiert worden. Die zugrunde

liegenden Entwürfe wurden durch eine Projektförderung des Bundesministeriums für Gesundheit an das „Netzwerk Kindergesundheit und Umwelt“ ermöglicht, in dem die Arbeitsgruppe Pädiatrische Umweltmedizin Mitglied ist. Rückmeldungen und Kommentare insbesondere zur Praxistauglichkeit sind ausdrücklich erwünscht und zu richten an: lob@kinderhospital.de oder umwelt@die-kinderaerzte.com. Dr. Thomas Lob-Corzilius

Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin

Blei

Vorkommen, Immissionsquellen

Blei ist ein nicht essenzielles und wegen seiner ausschließlich schädlichen Wirkungen aus medizinischer Sicht absolut unerwünschtes Metall.

Blei als umwelttoxikologisch relevante Noxe kommt in Form von organischen und anorganischen Salzen, oft angelagert an Stäube, selten auch in Dampfform vor. Hauptemittenten sind Erzhütten, Blei verarbeitende Betriebe (Batteriefabriken, Metallverschrottung), Schießstände. Selten, aber dann manchmal schwerwiegend, sind Intoxikationen durch bleihaltige Lasuren auf Keramiken (die nicht EU-Richtlinien entsprechen), wobei durch Säuren (Obstsäfte, Wein) Blei herausgelöst wird. Im Leitungsfießwasser der meisten deutschen Haushalte liegt der Bleigehalt im Durchschnitt bei 0,7 µg/l, im Standwasser bei 1,1 µg/l, in Ostdeutschland in Haushalten mit Bleileitungen bei 29,1 µg/l [Umweltsurvey 1977].

Ein deutlicher Rückgang der allgemeinen Belastung ist nach dem Verbot von verbleitem Autobenzin in Europa zu beobachten gewesen. In Deutschland stammt die Bleibelastung der Bevölkerung im Wesentlichen aus Nahrungsmitteln. In Altbauten mit Bleileitungen ist zudem die Zufuhr mit dem Brauchwasser zu bedenken. In den USA hat Blei als Bestandteil von im Innenraum verwendeten alten Farben und Anstrichen eine erhebliche pathogenetische Bedeutung.

Toxikokinetik

Hinsichtlich des Verhaltens im menschlichen Organismus bestehen viele Unklarheiten. Die enterale Resorption bei Erwachsenen beträgt ca. 10 Prozent, bei Kindern 50 Prozent. Resorptionsfördernd sind Milch, Fasten, Mangel an Ca, Fe, Zn, Cu, Se, Vitamin D. Blei wird schnell in Erythrozyten abgelagert, dann v. a. in Knochen und Leber, weniger in Niere und Gehirn. Die Blut- und Parenchym-Halbwertszeit beträgt 20 Tage, die für Knochen-Blei 10 bis 20 Jahre. Die toxische Wirkung entsteht durch Beeinflussung

verschiedener funktioneller Enzymgruppen und mehrerer kalziumabhängiger Funktionen.

Referenz-, Grenz-, Richtwerte (Blutkonzentrationen)

PTWI (tolerable wöchentliche Aufnahme; WHO, 1987) 25 µg/kg/Woche

BGA-Richtlinien für Lebensmittel (1991) für die meisten Lebensmittel 200-800 µg/l oder kg

Milch	30 µg/l
Kohl, Küchenkräuter	2.000 µg/kg
Trinkwasser	40 µg/l
Trinkwasser ab 2015	10 µg/l

Human-Biomonitoring-Werte

HBM-I-Wert 100 µg/l Blut (Risikogruppe)
150 µg/l Blut (übrige Personen)

HBM-II-Wert 150 µg/l Blut (Risikogruppe)
250 µg/l Blut (übrige Personen)

HBM-II-Wert: bei Unterschreitung nach aktuellem Wissensstand gesundheitliches Risiko nicht zu erwarten. Cave! Bei Blei waren schon wiederholt Korrekturen nach unten nötig.

HBM-II-Wert: Interventions-, Maßnahmenwert. Zu beachten ist der geringe Abstand zwischen HBM-I- und HBM-II-Werten

Referenzwerte (1996/1998; tatsächlich gemessene Werte in der Bevölkerung)

Frauen 18-69 Jahre	70 µg/l
Männer 18-69 Jahre	90 µg/l
Kinder 6-14 Jahre	60 µg/l

Tatsächliche Belastung (Nordrhein-Westfalen) 4,5-5,5 µg/kg/Woche

Subakute Vergiftung

Akute Intoxikationen bei Kindern kommen praktisch nicht vor, bei Erwachsenen allenfalls bei beruflicher Exposition, etwa bei der Inhalation von Bleidämpfen. Subakute Vergiftungen (inhalativ oder bei Benutzung bleiglasierter Keramik) werden gelegentlich beobachtet.

Symptome sind:

- Schwächegefühl und Müdigkeit, Impotenz
- Inappetenz, Übelkeit, Abmagerung, Bauchkoliken
- Nervosität, Tremor, Kopfschmerzen, Streckerschwäche an Armen und Beinen

Zusammenhänge zwischen Blutbleikonzentrationen und Symptomen bei chronischer Belastung

Blutbleikonzentration	Symptome
100 - 150 µg/l, möglicherweise auch darunter	Neurotoxizität (dauerhafte Intelligenzminderung/IQ-Herabsetzung, Entwicklungsstörungen)
unter 200 µg/l	Messbare Beeinflussung von Hämatopoese-Enzymen, Verminderung des Geburtsgewichtes, Verkürzung der Gestationszeit, Blutdruckanstieg
200 - 300 µg/l	Verringerung von Haemoglobin und Haematokrit
400 - 700 µg/l	periphere Neuropathie, Anämie, subklinische Enzephalopathie
über 800 µg/l	Enzephalopathie, Akute Nephropathie, Gastrointestinale Koliken

Tab. 1

Übersicht über die zu treffenden Maßnahmen bei bestimmten Blutbleikonzentrationen

Ergebnis (Blutbleikonzentration)	Maßnahmen
< 99 µg/l	keine
100 - 199 µg/l	Kontrolle; Suche nach Ursachen; Bleirohre im Haushalt?
200 - 449 µg/l	Ursache der Bleibelastung eruieren, beseitigen; klinische Untersuchung, Blutbild, EEG. Medikamentöse Therapie (Chelatbildner) zu überlegen
450 - 700 µg/l	Stationäre, klinische Behandlung einschließlich Chelatbildner-Therapie in der Regel erforderlich, zumeist auch Kontaktaufnahme zu erfahrener Giftinformationsstelle notwendig
>700 µg/l	Medizinischer Notfall, sogleich stationäre Einweisung

Tab. 2

- Bleisaum am Zahnfleisch, Hautblässe, im Röntgenbild metaphasäre Verdichtungslinien (Bleilinien)

In schweren Fällen kommt es zur Bleienzephalopathie:

- Erbrechen, Apathie, Stupor
- Kopfschmerzen
- Depressionen, Halluzinationen

Chronische Vergiftung

Blei als nicht essenzielles, rein schädliches Metall ist vorwiegend wegen seiner umweltmedizinischen Bedeutung bei relativ niedriger chronischer Belastung zu beachten. Im Gegensatz zu den Auffassungen vergangener Jahrzehnte lassen sich bei Kindern auch bei sog. niedrigen Belastungen subtile, aber dauerhafte neurotoxische Auswirkungen nachweisen, allem Anschein nach schon bei Blutbleikonzentrationen von 100 - 150 µg/l, möglicherweise auch bei noch niedrigeren Belastungen. Man rechnet mit einem bleibenden IQ-Abfall um ein bis drei Punkte bei einer Verdoppelung der Blutbleikonzentration im Bereich zwischen 100 und 200 µg/l (Tab. 1). Blei ist placentagängig!

Untersuchungen

Bei Expositionsanamnese oder bei Verdacht auf Grund der klinischen Symptomatik:

Gezielte Anamnese

- Vollständiger klinischer Untersuchungsstatus, wobei insbesondere auf die unter der Überschrift „subakute Vergiftung“ aufgezählten Symptome geachtet werden muss
- Blutbild (Anämie, basophile Tüpfelung)
- EEG, in differenzialdiagnostisch schwierigen Situationen Nervenleitgeschwindigkeit
- Röntgenaufnahme der Hand (Bleilinien)

- Bestimmung des Bleigehaltes im Vollblut (ausreichend präzise Aussage für aktuelle oder Wochen bis einige Monate zurückliegende Belastung). Bei besonderen Fragestellungen kann auch eine Bleiuntersuchung im Dentin (Milchzähne) erwogen werden, um nach einer zurückliegenden Belastung zu fahnden.

Bewertung (Tab. 2)

Bei akuten Vergiftungen und bei Konzentrationen von 350 bis 500 µg/l Blut wäre die Einweisung an ein spezialisiertes, erfahrenes Zentrum wünschenswert. Solche Kliniken gibt es allerdings nicht in Deutschland (wohl aber in den USA, wo wegen der dort noch in vielen Altbauten vorhandenen bleihaltigen Innenanstriche das Problem der chronischen Bleivergiftung sehr verbreitet und wohlbekannt ist.)

*Prof. Dr. med. K. E. von Mühlendahl
Kinderumwelt gGmbH
Westerbreite 7, 49084 Osnabrück
E-Mail: Muehlend@uminfo.de*

Literatur

- [1] Wilhelm M: Metalle/Blei, in: Wichmann, Schlipkötter, Fülgraff (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin, Erste Erg. Lf. 6/93, aktualisiert 15. Erg. Lfg. 4/99, Ecomed-Verlag
- [2] Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes: Stoffmonographie Blei – Referenz- und Humanbiomonitoring-Werte (HBM), Bundesgesundhbl 39, 236 – 241, 1996
- [3] Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes: Addendum zur „Stoffmonographie Blei – Referenz- und Humanbiomonitoring-Werte“ der Kommission „Human-Biomonitoring“, Bundesgesundhbl 45, 752 – 753, 2002
- [4] WHO: Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Food Additives Series: 21 Cambridge, University Press, 1987

Aktion „Das 2.000ste Mitglied“

Werden Sie Mitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA)! Wir hoffen noch in diesem Jahr auf das 2.000. Mitglied in unserer Gesellschaft.

Durch die Struktur der GPA als Dachverband mit vier regionalen pädiatrischen allergologischen (und pneumologischen) Arbeitsgemeinschaften erreichen wir beides: Fortbildung und Erfahrungsaustausch auf regionaler Ebene und – zusammen mit den beiden anderen allergologischen Vereinigungen ADA und DGAI – die Vertretung unserer Interessen auf bundesweiter Ebene. In den neun Jahren seit ihrer Gründung ist die GPA zur allseits anerkannten Stimme der allergologisch interessierten, erfahrenen und

weitergebildeten Kolleginnen und Kollegen aus dem Bereich der Kinder- und Jugendmedizin geworden. GPA-Mitglieder sind aktive Kinder- und Jugendärzte in eigener Praxis, in der Facharztweiterbildung, im Öffentlichen Gesundheitsdienst, in der Forschung oder in der Leitung von Kinderkliniken bzw. allergologischen Abteilungen. Die GPA koordiniert als größte Gesellschaft die Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften, z. B. zum DMP Asthma bronchiale oder zur OTC-Regelung allergologisch relevanter Medikamente.

Die Grundkurse Pädiatrische Allergologie und die Hyposensibilisierungs-Seminare sind aus der Fort- und Weiterbildung zum Kinder- und Jugend-

arzt inzwischen nicht mehr wegzudenken. Alle Mitglieder der GPA erhalten die viermal jährlich erscheinende Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“. Dies und den Service der GPA-Geschäftsstelle bekommen Sie zu einem vergleichsweise sehr geringen Mitgliedsbeitrag von nur 25 Euro.

Werden Sie Mitglied und helfen Sie uns, dieses Jahr die 2.000-Marke zu überschreiten. Das Beitrittsformular finden Sie auf der nächsten Seite. Bitte schicken Sie das ausgefüllte Formular an den Schriftführer der für Sie zuständigen regionalen Arbeitsgemeinschaft. Die entsprechenden Adressen sind unten neben der Karte aufgelistet.

Die regionalen Arbeitsgemeinschaften



■ Norddeutsche Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (nappa)

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, Dr.-Eden-Str. 10, 26131 Oldenburg
Schriftführer: Horst Reibisch, Hollerstr. 99 a, 24782 Büdelsdorf, Tel.: 04331-37068, Fax: 04331-30626, E-Mail: HoReib@t-online.de

■ Westdeutsche Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie e.V. (WAPA)

Vorsitzender: Dr. med. Ernst Rietschel, Kinderklinik der Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, 50924 Köln
Schriftführer: Dr. med. Fridhelm Schneider, Münsterstr. 18, 53111 Bonn, Tel.: 0228-634960, Fax: 0228-657697, E-Mail: FrSc111@aol.com

■ Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA)

Vorsitzender: Dr. med. Wolfgang Lässig, Städt. Krankenhaus Martha Maria, Kinderklinik, Röntgenstr. 1, 06120 Halle
Schriftführer: Dr. med. Jochen Meister, Helios-Klinikum Aue, Kinderklinik, Gartenstr. 6, 08280 Aue, Tel.: 03771-583132, E-Mail: JMeister@aue.helios-kliniken.de

■ Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie Süd e.V. (AGPAS)

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carl Peter Bauer, Fachklinik Gaißach der LVA Oberbayern, Dorfstr. 1, 83674 Gaißach
Schriftführer: Dr. med. Armin Grübl, Krankenhaus München-Schwabing, Kinderklinik und Poliklinik der TU München, Kölner Platz 1, 80804 München, Tel.: 089-3068-3287, Fax: 089-3068-3899, E-Mail: Armin.Gruebl@lrz.tu-muenchen.de



Namen & Neuigkeiten

Prof. Dr. Wolfgang Leupold zum 65. Geburtstag

Für den kinderärztlichen allergologisch-pulmologischen Stammtisch in Dresden ist keinerlei Werbung erforderlich, denn der Referent dieser Vortragsreihe mit neuesten Themen aus der Wissenschaft, die didaktisch geschickt auf den Punkt gebracht und auf Praxisrelevanz abgeklopft werden, ist Professor Wolfgang Leupold aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Sein Name ist seit Jahrzehnten ein Markenzeichen für Kollegialität, breites kinderärztliches Wissen, Entscheidungsfreude, engagiertes Forschen für kranke Kinder und Einsatzbereitschaft geworden.

In Chemnitz geboren und aufgewachsen, studierte Wolfgang Leupold in Leipzig und Dresden. Nach Staatsexamen, Promotion und einem Assistenzjahr in Quedlinburg begann er 1965 wieder in Dresden seine Facharztausbildung für Kinderheilkunde, die er wenig später mit der Teilgebetsbezeichnung Kinder-Lungen- und Bronchialheilkunde sowie der Zusatzbezeichnung Allergologie, Umweltmedizin und Sportmedizin erweiterte. Seit 1978 wirkte er als Oberarzt und stellvertretender Abteilungsleiter der Abteilung für Pädiatrische Bronchopneumologie. 1980 folgte die Habilitation über „Untersuchungen zur bronchialen Reaktivität bei Kindern mit rezidivierenden und chronischen Erkrankungen der Atemwege und der Lunge“, die mit dem Schlossmann-Preis der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR ausgezeichnet wurde. Nach einer einjährigen Lehrtätigkeit als Associate Professor am Gondar College of Medical Sciences in Äthiopien wurde Wolfgang Leupold 1991 der Titel eines außerplanmäßigen Professors für Pädiatrie an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden verliehen. Von 1994 bis 2003 wirkte er als Stellvertretender Klinikdirektor. In dieser Funktion war er maßgeblich an den Planungen des Neubaus sowie an der Einrichtung des Kinder- und Frauenzentrums des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus beteiligt.

Initiativ in vielen Bereichen

Der Aufbau des modern ausgestatteten pädiatrischen Lungenfunktionslabors inkl. moderner allergologischer Untersuchungsmethoden ist dem Engagement von Prof. Leupold und seinem großen Team von engagierten Kinderkrankenschwestern, Kinderärztinnen und Kinderärzten zu verdanken. Neben dem kindlichen Asthma bronchiale und der Mukoviszidose haben ihn interstitielle Lungenerkrankungen sowie die Atemwegs- und Insektengiftallergien in ganz



Prof. Dr. Wolfgang Leupold

besonderem Maße beschäftigt. Durch seine Mitarbeit in der Sächsischen Impfkommision ist Prof. Leupold auch in Impffragen als kompetenter Ansprechpartner gefragt. Schon ab 1972 engagierte er sich für die Erforschung des plötzlichen Kindstodes und der Säuglingssterblichkeit. Von ihm kam einer der wesentlichen fachlichen Impulse zur Einrichtung eines Kinderschlaflabors in der Dresdner Universitätskinderklinik, ebenso Anregungen zu nuklearmedizinischen Untersuchungen der Lungenperfusion und -ventilation, zu plazebokontrollierten Untersuchungen von Laser-Akupunktur-Effekten bei kindlicher Pollinosis, zu pharmakokinetischen Studien oder zu massenspektroskopischen Untersuchungen der Ausatemluft bei Kindern mit akuten und chronischen Lungenerkrankungen.

Breites berufspolitisches Engagement

Diese zahlreichen Aktivitäten finden ihren Niederschlag in einem beeindruckenden Engagement in zahlreichen Fachgesellschaften. Prof. Leupold ist Vorstandsmitglied der Deutschen Atemwegsliga, der internationalen Gesellschaft

für Pädiatrische Pneumologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAI), der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie (APPA), Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin und der Sächsischen Impfkommision. Als Mitglied mehrerer Prüfungskommissionen der Sächsischen Ärztekammer hat Prof. Leupold Generationen von jungen Ärztinnen und Ärzten geprägt.

Sein breites Fachwissen und seine umfangreichen Forschungsergebnisse haben als Mitherausgeber in drei Auflagen des Buches „Asthma bronchiale im Kindesalter“ (Thal/Leupold/Wunderlich 1977, 1983 und 1988), in zwei Auflagen des Lehrbuches „Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern“ (Lindemann/Leupold/Niggemann, 1997 und 2003), in zahlreichen Buchbeiträgen und sehr vielen Publikationen ihren Niederschlag gefunden.

Im Namen aller Kolleginnen und Kollegen, Schüler und Freunde wünschen wir Prof. Wolfgang Leupold Gesundheit, viel Freude und Zeit für seine Familie sowie für sein Interesse an zeitgenössischer Kunst und für Reisen in seinen geliebten afrikanischen Kontinent.

Prof. Dr. Peter Wunderlich

Dr. Christian Vogelberg

Prof. Dr. Ekkehart Paditz

Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann wechselt an die Charité

Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann hat zum 1. April 2005 Bad Lippspringe verlassen, wo er über 19 Jahre als Chefarzt der Allergie- und Asthmaklinik arbeitete. Als Nachfolger in der Klinikleitung wurde kommissarisch Dr. Janusz Bugaj benannt. Die Stelle ist ausgeschrieben.

In seiner Zeit in Bad Lippspringe baute Prof. Bergmann das Allergie-Dokumentations- und Informationszentrum (ADIZ) auf, das einzige Allergie-Museum in Europa mit angeschlossenem Allergie-Lehrgarten und übernahm die Leitung der Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst (PID). Seit dem 1. April arbeitet Bergmann als Pneumologe und



Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann

Allergologe im Berliner Allergie-Centrum-Charité (Standort Charité Campus Mitte, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Luisenstr. 2-5, 10117 Berlin) und im European Centre for Allergy Research Foundation (ECARF). Dort betreut er eine interdisziplinäre allergologisch-pneumologische Ambulanz und beteiligt sich an klinischen Studien und für ECARF am GARD-Programm (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases).

Seine Tätigkeiten als Vorsitzender der Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst, des Fördervereins des ADIZ und als Vorsitzender des Vereins Deutscher Lungentag e. V. behält Prof. Bergmann bei.

Prof. Dr. Horst von der Hardt im Ruhestand



Prof. Dr. Horst von der Hardt

Noch innovativ und direktiv, und doch übergibt er „schon“ das Ruder...

... denn so energiegeladent und dynamisch, wie Prof. Dr. Horst von der Hardt heute erscheint, mag man kaum glauben, dass er in diesem März in

den Ruhestand verabschiedet wurde. Er leitet zurzeit noch kommissarisch „seine“ Abteilung Pädiatrische Pneumologie an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), die er nun über 25 Jahre geprägt hat. Seine Vorliebe für die Atemphysiologie führte dazu, dass an dieser Stelle eines der qualifiziertesten Lungenfunktionslabore für Kinder entstand, erweitert auch um subtile Messmethoden für Früh- und Neugeborene. Recht bald folgte der Aufbau einer pädiatrischen Bronchoskopie, einer großen Mukoviszidoseambulanz, erweitert um eine Sonderforschungsgruppe zur Molekularbiologie der Mukoviszidose. Es entstanden Forschungsschwerpunkte im Bereich der Immunologie respiratorischer Erkrankungen sowie der Besonderheiten der Lungenphysiologie im Säuglings- und Kleinkindalter. Seine Mitarbeiter wurden gefördert und gefordert...

kaum hatten sie sich erholt von einem Projekt, winkte er mit dem nächsten, z. B. dem Aufbau einer Frühgeborenen-Intensivstation oder der erstmaligen Betreuung lungentransplantierte Kinder. Folglich konnte er viele Schüler mit Professorentitel zu seiner sehr schönen privaten Abschiedsfeier einladen.

Der Allergologie allerdings widmete er zunächst wenig Aufmerksamkeit und viele kennen seine pragmatisch orientierten Empfehlungen („Wozu testen: die Katze gehört in den ...“). Er muss allerdings schon damals weitblickend die möglicherweise allergieprotektive Wirkung von Haustieren erahnt haben, da er die Katzenregel für sein eigenes Zuhause vermutlich zugunsten der Enkel nicht so streng befolgte. Auch würdigte er mit der Befürwortung seiner Nachfolgerin Prof. Dr. Gesine Hansen die immense Bedeutung der allergologischen Grundlagenforschung und sei hiermit aus Allergologensicht rehabilitiert.

Ab 1999 widmete sich Prof. Horst von der Hardt in anderer Hinsicht unermüdlich neuen Aufgaben, zunächst als Prorektor, dann als Rektor der MHH mit engagierten Verhandlungen auf verschiedenen Ebenen der Politik. Trotz des manchmal steinigen Weges kennen wir ihn fast nur wie auf dem Bild dargestellt: oft sehr charmant, manchmal etwas süffisant lächelnd, und dabei subkutan vermittelnd: „Sie wollen etwa schon nach Hause?“

Prof. Dr. Jürgen Seidenberg, Oldenburg

Zweiter Chefarzt in Oberjoch

Dr. Hartwig Höhre, langjähriger Oberarzt der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, besetzt sein Beginn dieses Jahres eine zweite Chefarztstelle in der Klinik Santa Maria (Fachklinik für Allergologie, Rehabilitationsklinik für Kinder und Jugendliche) in Oberjoch im Allgäu. Dr. Höhre, Pädiater mit der Zusatzbezeichnung Allergologie, wird in enger Zusammenarbeit mit Dr. Akos Gulyas dazu beitragen, den hohen medizinischen Standard von Santa Maria noch weiter zu verbessern. Dr. Gulyas nimmt seine Funk-

tion als Chefarzt und Gesamtleiter der Klinik bis zum Sommer 2007 in vollem Umfang wahr. Anschließend wird er in den Ruhestand treten und Dr. Höhre seine Funktion als Klinikleiter übernehmen.



Dr. Hartwig Höhre

Zusatznutzen einer EAACI-Mitgliedschaft

Die Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) teilt mit, dass zukünftig alle Mitglieder im Rahmen der EAACI-Mitgliedschaft die beiden englischsprachigen Zeitschriften „Allergy“ und „Pediatric Allergy & Immunology“ erhalten werden. Mitglieder des europäischen Aller-



gologenverbandes erhalten außerdem einen Rabatt von 20 Prozent bei der Kongressregistrierung. Der Jahresbetrag der EAACI beträgt 150 Euro. Der Zugriff auf den EAACI-Newsletter und die interessante Homepage www.eaaci.net sind weitere Vorteile einer Mitgliedschaft.

Neues vom Buchmarkt



Einladung zur 8. GPA-Jahrestagung

Vom 7. bis 9. Oktober 2005 findet in München die 8. Jahrestagung der GPA gemeinsam mit der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie Süd und der 4. Süddeutschen Jahrestagung der AG Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter, Landesgruppen Bayern und Baden-Württemberg, statt.

Der Kongress startet am Freitag, 7. Oktober, mit Workshops und einer Podiumsdiskussion der AG Asthmaschulung. Die Jahrestagung der GPA wird dann um 14.30 Uhr eröffnet. Steht am Freitag die Asthmatherapie im Mittelpunkt der Vorträge, geht es am Samstag um die Hyposensibilisierung, Nahrungsmittelallergien, Endotoxin, die Neurodermitistherapie und Kontaktallergien. Satellitensymposien zu verschiedenen Themen ergänzen das Programm. Am Sonntag beschließen Workshops die Tagung.

Neuer Tagungsort

Der Kongress findet allerdings an anderer Stelle als zunächst angekündigt statt: Neuer Tagungsort ist das Hörsaalgebäude des Klinikums Rechts der Isar in der Einsteinstraße 3. Das Klinikum ist bequem mit den U-Bahn-Linien U4 und U5 (Haltestelle Max-Weber-Platz) zu erreichen. Parkplätze stehen leider nicht zur Verfügung.

Rechtzeitig anmelden!

Anmeldungen sind nach wie vor mit dem Formular im bereits verschickten Vorprogramm möglich. Eine detaillierte Übersicht über das Kongressprogramm sowie ein Anmeldeformular finden sich außerdem auf der Internet-Seite der GPA, www.gpaev.de. Die Registrierung der Teilnehmer erfolgt nach Eingang der Anmeldungen. Wir bitten zu beachten, dass Anmeldungen erst mit dem Eingang der Teilnahmegebühr auf dem Tagungskonto gültig werden. Achtung: Die Frist für die ermäßigte Anmeldegebühr läuft im August ab. Teilnehmer aus dem Ausland zahlen die Gebühren – nach vorheriger Anmeldung – am Tagungsbüro.

Pediatric Pulmonary Function Testing

„Progress in Respiratory Research“, Bd. 33

J. Hammer, E. Eber (Hrsg.)

Gebunden; 288 S.; Verlag S. Karger, Basel 2005; ISBN 3-8055-7753-2; € 120,-

Im dem vorliegenden englischsprachigen Textbuch beschreiben international ausgewiesene Experten aktuelle Entwicklungen der Lungenfunktionsdiagnostik im Kindesalter. Dabei werden besonders die klinischen Einsatzmöglichkeiten der verschiedenen Verfahren bei häufigen pädiatrischen Lungenerkrankungen besprochen.

Der erste Teil bietet eine Übersicht der derzeit eingesetzten Methoden zur Lungenfunktionsmessung bei Säuglingen und jungen Kleinkindern, die naturgemäß noch nicht in der Lage sind, bei den entsprechenden Messungen zu kooperieren. Ruheatemzugsanalysen, Okklusionstechniken, forcierte expiratorische Manöver durch thorakoabdominale Kompression, Baby-Bodyplethysmografie, Gasdilutionsmethoden und Oszillationstechniken sind wesentliche Bestandteile dieses Abschnittes. Hier finden sich auch konkrete Hilfestellungen bei der Interpretation der gewonnenen Messwerte.

Im zweiten Teil werden die „klassischen“, auch bei Erwachsenen eingesetzten Verfahren dargestellt und ihre Anwendung bei „semi-kooperativen“ älteren Kleinkindern und kooperativen Schulkindern beschrieben. Altersbezogen werden technische Aspekte und Grenzen von Spirometrie und Bodyplethysmografie erläutert. Ein eigenes Kapitel widmet sich den verschiedenen (unspezifischen) Provokationsmethoden zur Bestimmung der bronchialen Reagibilität.

Verfahren, die über die übliche Bestimmung von

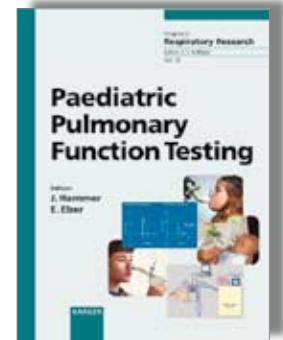
Lungenvolumina und -mechanik hinausgehen, werden im dritten Teil dargestellt. Diese betreffen sowohl Messungen der respiratorischen Muskelfunktion, der Atemmuster und -arbeit sowie der Diffusionskapazität. Darüber hinaus findet sich eine ausführliche Beschreibung der Bestimmung von NO und anderen Entzündungsmarkern im Exhalat und im Atemkondensat.

Im vierten Teil wird die klinische Anwendung der verschiedenen Verfahren bei der Diagnosestellung und im Management der häufigsten Lungenerkrankungen im Kindesalter diskutiert. Asthma bronchiale, Mukoviszidose und neuromuskuläre

Erkrankungen finden ebenso ausführlich Raum wie die Nachsorge nach Lungen- oder Knochenmarkstransplantation sowie nach bronchopulmonaler Dysplasie, Mekoniumaspirationssyndrom oder kongenitaler Zwerchfellhernie. Komplettiert wird dieser Abschnitt durch einen Ausblick auf zukünftige Möglichkeiten der Lungenfunktionsdiagnostik auf der Neugeborenen- und allgemeinpädiatrischen Intensivstation.

In seiner praxisbezogenen und hochaktuellen Form, versehen mit ausführlichen Literaturverzeichnissen, kann das vorliegende Textbuch insbesondere wissenschaftlich tätigen pädiatrischen Pneumologen und Intensivmedizinern empfohlen werden. Es stellt umfassend alle aktuellen Aspekte der Lungenfunktionsdiagnostik im Kindesalter dar.

Dr. Claus Pfannenstiel, Aachen



Verlagsmitteilung

Allergieprävention Evidenzbasierte und konsenterte Leitlinie

C. Borowski, T. Schäfer

Broschiert; 284 S. m. Abb. u. Tab.; Urban & Vogel, München 2005; ISBN 3-89935-213-0; € 28,95

Da ursächliche Allergietherapien bisher nur begrenzt zur Verfügung stehen, kommt der Prävention besondere Bedeutung zu. Das vom Bundesministerium für Gesundheit unterstützte „Aktionsbündnis Allergieprävention“ (abap) hat die

Aufgabe, sinnvolle Präventionsansätze zu fördern und entsprechende Aktivitäten zu koordinieren. So wurde die erste evidenzbasierte und konsenterte Leitlinie zur Allergieprävention entwickelt.

Mit diesem Buch wird das zu diesem Thema derzeit verfügbare evidenzbasierte Wissen in aufbereiteter und bewerteter Form vorgestellt und damit eine qualifizierte Beratung von Betroffenen gefördert.

Aus dem Inhalt: Evidenzsuche • Methoden zur Bewertung der Evidenzstärke • Ernährung • Stillen • Beikost • Haustiere • Rauchen • Hygienehypothese • Kosten ausgewählter Präventionsmaßnahmen





Anaphylaxie bei Insektengiftallergie:

Sofortige Gabe von Adrenalin kann Leben retten

Was für die meisten Menschen nur unangenehm ist, kann für Insektenstichallergiker lebensbedrohend sein: Bis zu vier Millionen Deutsche sind gefährdet, eine anaphylaktische Reaktion nach einem Insektenstich zu erleiden. Dabei sind es hierzulande überwiegend Honigbienen (*Apis mellifera*) oder Faltenwespen (*Vespa vulgaris*), die systemische Reaktionen verursachen. Adrenalin ist Mittel der Wahl bei anaphylaktischen Reaktionen, denn die prompte Selbstverabreichung von Adrenalin kann lebensrettend sein. Es wird daher empfohlen, Insektenstichallergiker, die anamnestic über Hautsymptome hinausgehende Reaktionen gezeigt haben, mit einem Notfallset auszustatten. Das Set sollte neben einem Antihistaminikum mit raschem Wirkungseintritt und einem Glukokortikoid einen Adrenalin-Pen enthalten.

Mit Anapen® 150 Mikrogramm für Kinder ab einem Körpergewicht von 15 Kilogramm steht auch in Deutschland mittlerweile ein sicheres System der Adrenalin-Selbstapplikation zur Verfügung. Das Adrenalin wird dabei intramuskulär in die anterolaterale Partie des Oberschenkelmuskels injiziert. Der Mechanismus ist einfach – analog der Injektionstechnik bei Insulin-Pens. Per Knopfdruck wird eine dünne Nadel ausgefahren und das Adrenalin gespritzt. Für Jugendliche bzw. Erwachsene sollte Anapen® 300 Mikrogramm verschrieben werden.

Im Rahmen des Allergie-Kongresses 2004 in Aachen bezeichnete es Dr. Ernst Rietschel,



Anapen® 300 Mikrogramm



Anapen® 150 Mikrogramm

Leiter der Kinderpneumologie und -allergologie an der Kinderklinik der Universität Köln, als „extrem wichtig“, betroffene Kinder mit einem Adrenalin-Autoinjektor auszustatten. Rietschel: „Das ist die einzige Möglichkeit, Adrenalin außerhalb der Klinik umgehend und sicher zu verabreichen.“ Mangels Alternativen, so Rietschel weiter, könne Anapen® auch schon

bei kleineren Kindern verschrieben werden, denn „vor kardialen Nebenwirkungen muss man bei herzgesunden Kindern keine Angst haben“. Der Kinderallergologe betonte aber auch, wie wichtig die gründliche Schulung von Kindern und Eltern sei. Nach seiner Erfahrung sind Kinder ab einem Alter von etwa sieben Jahren in der Lage, mit dem einfachen Mechanismus zurecht zu kommen.

Schulungs-CDs können kostenlos angefordert werden bei: Dr. Beckmann, Moosdorfstraße 1, 82229 Seefeld, Tel. 08152-9871-0 oder per E-Mail: info@drbeckmann.de oder direkt unter www.anapen.de (mit Doc-Check-Passwort).

MSD-Stipendium für die Erforschung der Pathogenese des Asthma bronchiale

Dr. Jörg Mattes vom Universitätsklinikum Freiburg erhielt das mit 10.000 Euro dotierte MSD-Stipendium Pneumologie 2004. Die Verleihung erfolgte am 17. März 2005 beim 46. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Berlin. Das Stipendium dient einem Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. Mark E. Rothenberg am Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Department of Pediatrics, in Cincinnati, USA. Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Aufgrund der hohen Anzahl von Erkrankungsfällen, des chronischen

Verlaufs sowie der zu befürchtenden irreversiblen Lungenumbauprozesse kommt der Erforschung therapierelevanter pathogenetischer Zusammenhänge bei dieser Erkrankung eine bedeutende Rolle zu. Dr. Jörg Mattes, Assistenzarzt am Zentrum für Kinder-



Dr. Jörg Mattes

heilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg, forscht seit 1999 auf diesem Gebiet. Das Ziel seiner wissenschaftlichen Tätigkeit ist es, die Pathogenese von Asthma bronchiale besser zu verstehen und die Basis für die Entwicklung neuer Asthamedikamente zu erweitern.

Das Stipendium wird Dr. Mattes für einen mehrwöchigen Aufenthalt im Labor von Prof. Dr. Mark E. Rothenberg am Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Department of Pediatrics, Cincinnati, USA, nutzen, um dort mit der so genannten Mikroarray-Technik eine innovative Zukunftstechnologie zu erlernen. Diese ermöglicht Forschungen, die zu einem besseren Verständnis der molekularen Grundlagen chronischer Umbauprozesse bei Asthma bronchiale verhelfen. Nach seiner Rückkehr will Dr. Mattes die neue Technik am Universitätsklinikum Freiburg implementieren. Zusammen mit der RNA-Interferentechnik soll sie synergistisch zum besseren Verständnis der Pathogenese und zur Entwicklung neuer Therapieansätze bei Asthma bronchiale im Kindesalter genutzt werden.

Studien bestätigen Wirksamkeit von DermaSilk® bei atopischer Dermatitis

Das antibakteriell veredelte Seidentextil DermaSilk® zeigte in drei Studien signifikante Verbesserungen des SCORAD bei Kindern mit atopischer Dermatitis. Eine Studie verglich DermaSilk® mit einem topischen Steroid der Stärkeklasse 3:

DermaSilk® konnte vergleichbare Symptomverbesserungen erzielen. Alle Studien bestätigen, dass das allergiefreie DermaSilk® den Rückgang bakterieller Infektionen unterstützt und es der gereizten Haut ermöglicht, in kurzer Zeit die eigene

Barrierefunktion wieder aufzubauen. Die antimikrobielle Wirkung wird durch eine signifikante Reduktion von *Staphylococcus aureus* auf den entzündeten Hautstellen belegt. DermaSilk®-Seidentextilien dienen zur Therapieunterstützung nicht nur bei atopischer Dermatitis, sondern auch bei Akne, Ekzemen und weiteren Dermatiden. Informationen erhalten Sie unter www.drbeckmann.de oder direkt bei Dr. Beckmann GmbH, Moosdorfstr. 1, 82229 Seefeld, Tel.: 08152-9871-0, E-Mail: info@drbeckmann.de.



DermaSilk® gibt es für Erwachsene und Kinder.

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

Lactobacillus reuteri bewahrt Babys vor Krankheiten

Eine probiotische Milchmahlung mit der Milchsäurekultur *Lactobacillus reuteri* stärkt die Abwehrkräfte von Säuglingen und Kleinkindern. Kinder, die Milchmahlung mit *Lactobacillus reuteri* bekommen, werden signifikant seltener krank als Kinder, die Nahrung mit einem anderen probiotischen Keim erhalten. Zu diesem Ergebnis kommt der renommierte Kinderarzt Prof. Zvi Weizman, Professor für Pädiatrie an der Ben-Gurion-Universität in Beer-Sheva (Israel). Prof. Weizman untersuchte zwei Jahre lang die Wirksamkeit zweier probiotischer Kulturen auf die Verhinderung von Infektionen bei Kleinkindern. Die doppelblinde, placebo-kontrollierte und randomisierte Studie wurde an 200 gesun-

den Kleinkindern zwischen vier und zehn Monaten durchgeführt, die nicht mehr von der Mutter gestillt wurden. Eine Gruppe erhielt eine Milchmahlung mit dem probiotischen Keim *Lactobacillus reuteri*, die zweite solche mit *Bifidobacterium lactis* (BB 12) und die dritte Gruppe ein Placebo. Die Kinder wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen ausschließlich mit der jeweiligen Testmahlung gefüttert. Das Ergebnis: Grundsätzlich hatten die probiotisch ernährten Kleinkinder deutlich weniger Fieber und Durchfälle als die Kinder der Placebogruppe. Darüber hinaus konnte ein deutlicher Unterschied in der Wirkungsweise von *Lactobacillus reuteri* und *Bifidobacterium lactis* (BB 12) festgestellt werden: Kinder, die Nahrung



Probiotische Milchmahlungen von HiPP – natürlicher Schutz von innen.

mit *Lactobacillus reuteri* erhielten, mussten im Vergleich mit den Kindern anderer Gruppen signifikant seltener zum Kinderarzt, hatten deutlich seltener Fieber, mussten weniger Antibiotika einnehmen und fehlten signifikant seltener in ihrer Tagesstätte.

Der Babykostexperte HiPP verwendet als einziger Hersteller von Babyahrung den *Lactobacillus reuteri*. Die probiotischen HiPP Milchmahlungen HiPP 1 Anfangsmilch, HiPP 2 Folgemilch und HiPP 3 Folgemilch versorgen Kinder, die nicht oder nur kurz gestillt wurden, mit dieser schützenden probiotischen Kultur und fördern damit die gesunde Darmflora. Jahrelange Erfahrung und Forschung der HiPP Ernährungswissenschaft sorgen dafür, dass die HiPP Milchmahlungen alles enthalten, was Babys für eine gesunde und natürliche Entwicklung brauchen.

Formoterol in Erhaltungs- und Bedarfstherapie gleichwertig

Bei Patienten mit persistierendem leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale ist die bedarfsweise Inhalation des lang wirksamen Beta₂-Agonisten Formoterol einer regelmäßigen Inhalation in Bezug auf die Anzahl der Exazerbationen, Symptomkontrolle und Lungenfunktion gleichwertig. Dies ist das Ergebnis der NovoForm-Studie, die im Rahmen des 46. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) auf einem Symposium der Fujisawa Deutschland GmbH präsentiert wurde.

Ziel der von Fujisawa unterstützten Studie war, so Dr. med. Kai Richter, Großhansdorf, der direkte Wirksamkeitsvergleich einer regelmäßigen Gabe von Formoterol mit der ausschließlichen Formoterol-Gabe bei Bedarf. In einem offenen, randomisierten Parallelgruppendesign erhielt eine Patientengruppe mit leicht- bis mittelgradigem persistierendem Asthma über zwölf Wochen

zweimal täglich zwei Hübe Formoterol aus dem Novolizer® (6 µg/Hub, n = 174). Die andere Gruppe verwendete die Substanz lediglich bei Bedarf (n = 177). Die antientzündliche Basismedikation mit Budecort® 200 Novolizer® wurde in der gewohnten Dosierung weiter fortgeführt.

Formotop® im Novolizer®

Das Ergebnis: Im Hinblick auf Asthmaexazerbationen, Lungenfunktion, Asthmasymptomatik und Asthmakontrolle ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten mit der bedarfsweisen Formoterol-Applikation verbrauchten in der Regel aber nur 2,43 Hübe pro Tag, während die Gruppe mit der regelmäßigen Therapie 3,95 Hübe täglich inhalierte. Dieser Unterschied im Verbrauch ist

mit $p < 0,0001$ hochsignifikant. Damit kann die bedarfsweise Inhalation von frei kombinierbarem Formoterol prinzipiell als gleichwertig gegenüber einer Dauermedikation mit diesem langwirksamen Beta₂-Agonisten eingestuft werden, resümierte Richter. Formoterol steht seit kurzem unter dem Namen Formotop® im Novolizer®-Pulverinhalationssystem mit der Compliance-fördernden Dreifachkontrolle zur Verfügung.

Neue Erkenntnisse zur klinischen Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie

Mehrere Metaanalysen zeigen mittlerweile, dass die sublinguale Immuntherapie (SLIT) eine nebenwirkungsarme sichere Therapieoption bei der allergischen Rhinitis durch Pollen und Hausstaubmilben darstellt und darüber hinaus beim leichten Asthma durch Pollen und Hausstaubmilben mit Erfolg angewendet werden kann. Wie Prof. Karl-Christian Bergmann von der Allergie- und Asthma-Klinik Bad Lippspringe in einem Symposium von ALK-SCHERAX beim 46. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie erläuterte, führt die SLIT zu einer Reduzierung asthmatischer Symptome und vermindert den Verbrauch notwendiger Medikamente. So zeigte eine jüngere Studie an 113 Kindern mit monospezifischer Graspollenrhinitis, die randomisiert eine SLIT über drei Jahre kosaisonal bzw. eine symptomatische Therapie einschließlich nasalster Steroide erhielten, dass die Entwicklung von Asthma nach drei Jahren in der Kontrollgruppe 3,8 Mal höher liegt als in der durch SLIT behandelten Kindergruppe [Novembre E. JACI 2004; 114: 851-7]. Schon 1986 konnte in einer Studie bei Kindern mit Rhinitis durch Birkenpollen festgestellt werden, dass die

Kinder in der Verumgruppe deutlich weniger Asthmasymptome entwickelten als die mit Placebo behandelten Kinder [Moller C. Allergy 1986; 41: 271-9].

Eine jüngste Studie zum Einfluss der SLIT auf die Bildung spezifischer Antikörper gegen Hausstaubmilben bei asthmatischen Kindern zeigte nun, dass neben einer Reduzierung der klinischen Symptomatik und des Medikamentenverbrauchs auch die bronchiale Hyperreaktivität in ihrem Schweregrad verringert wird und es zugleich zu einem Abfall der p1-spezifischen IgE-Antikörper kommt [Bahceci NN. Int Arch Allergy Immunol 2005; 136: 287-94].

Prof. Bergmann fasste zusammen, dass die SLIT die Möglichkeit bietet, beim leichten und milden allergischen Asthma im Kindes- und Erwachsenenalter nebenwirkungsarm Einfluss zu nehmen auf die klinische Symptomatik, den Medikamentenverbrauch und die bronchiale Hyperreagibilität und dass es offenbar möglich ist, durch die frühzeitige Behandlung einer allergischen Rhinitis mit der SLIT die Asthmaentwicklung und damit den Etagenwechsel zu verhindern.

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

Lebensmittelkennzeichnung: Steht drauf, was drin ist?

Liebe Eltern,

Allergiker- und Ärzte-Verbände kritisieren seit langem offensichtliche Mängel bei der Nahrungsmittelkennzeichnung. Die Europäische Union hat nun im November 2004 eine verbesserte Kennzeichnungspflicht für Lebensmittel in Kraft gesetzt, die bis spätestens November 2005 in allen Mitgliedsstaaten umgesetzt werden muss.

Die neue Regelung ist ein Fortschritt, wenn sie auch nicht alle Probleme optimal löst. Bis auf die später genannten Ausnahmen müssen jetzt alle Zutaten eines Lebensmittels auf der Zutatenliste genannt werden. So sind nun auch die Bestandteile zusammengesetzter Zutaten (z. B. die Zutaten von Wurststücken in einem Dosenintopf oder Hühnerrei in den Nudeln einer Nudelsuppe) anzugeben, was bisher bei einem Gewichtsanteil von unter 25 Prozent nicht erforderlich war. Die Klassennamen „kandierte Früchte“ und „Gemüse“ wurden abgeschafft.

Das muss immer draufstehen

Die in Tab. 1 aufgelisteten Substanzen und daraus hergestellte Erzeugnisse sind für die meisten Nahrungsmittelallergien und Nahrungsmittelunverträglichkeiten verantwortlich. Sie müssen daher immer auf der Zutatenliste stehen, selbst wenn sie nur in kleinen Mengen enthalten sind oder lediglich als Hilfsstoff oder Trägersubstanz im Herstellungsverfahren verwendet werden (z. B. Hühnerweiß in der Weinproduktion, Laktose als Trägersubstanz für Aromen). Die Kennzeichnungspflicht gilt jetzt auch bei alkoholischen Getränken. Früher verwendete Klassennamen (z. B. pflanzliches Öl für Erdnussöl) sind nicht mehr zulässig.

Das muss nicht draufstehen

Wie nicht anders zu erwarten, gibt es Ausnahmen von der Kennzeichnungspflicht. Was nicht auf dem Etikett stehen muss, ist in Tab. 2 aufgelistet.

Vorbauende Warnhinweise

Ein Problem stellen Substanzen dar, die nicht absichtlich in das Nahrungsmittel gelangen, beispielsweise durch die Produktion verschiedener Lebensmittel in einer Fabrikationshalle oder durch die Verwendung derselben Produktionsanlage bei der Herstellung verschiedener Schokoladesorten. Schwierig ist die Kontrolle auch bei Zutaten, die von verschiedenen Zulieferern kommen. Viele Hersteller sichern sich daher ab und geben vorbeuende Warnhinweise wie: „Kann



Spuren von Erdnussweiß enthalten“. Allerdings ist eine überhand nehmende über vorsichtige Deklaration für den Allergiker nicht unbedingt eine Hilfe und kann ihn unnötig beim Einkauf einschränken. Die Lösung dieses Problems wären regelmäßige Kontrollen der Inhaltsstoffe im Endprodukt mit hochempfindlichen Nachweismethoden, was jedoch aus technischen und finanziellen Gründen momentan nicht durchführbar ist.

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

Immer kennzeichnungs- pflichtige Zutaten

- Glutenhaltiges Getreide (d. h. Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Dinkel, Kamut oder Kreuzungen davon) sowie daraus hergestellte Erzeugnisse
- Krebstiere und Krebstiererzeugnisse
- Eier und Eierzeugnisse
- Fisch und Fischerzeugnisse
- Erdnüsse und Erdnusserzeugnisse
- Soja und Sojaerzeugnisse
- Milch und Milcherzeugnisse (einschließlich Milchzucker = Laktose)
- Schalenfrüchte (d. h. Mandel, Haselnuss, Walnuss, Cashewnuss, Pekannuss, Paranuss, Pistazie, Macadamianuss/Queenslandnuss) und daraus hergestellte Erzeugnisse
- Sellerie und Sellerieerzeugnisse
- Senf und Senferzeugnisse
- Sesamsamen und Sesamsamenerzeugnisse
- Schwefeldioxid und Sulfite in Konzentrationen mehr als 10 mg/kg oder 10 mg/l, als SO₂ angegeben

Tab. 1

Ausnahmen von der Kennzeichnungspflicht

- Ist die Zutat schon in der Verkehrsbezeichnung genannt (z. B. Erdnüsse in Erdnussbutter), muss sie im Zutatenverzeichnis nicht noch einmal aufgeführt werden
- Für Gewürz- und/oder Kräutermischungen (z. B. „Curry“ oder „Kräuter der Provence“) sowie für im EU-Recht geregelte Zutaten wie Schokolade oder Konfitüre gilt eine 2-Prozent-Regelung: nur Inhaltsstoffe, die mehr als 2 Prozent Gewichtsanteil am Endprodukt haben, müssen angegeben werden. Ausnahmen: die in Tab. 1 genannten Substanzen
- Für einige verpackte Lebensmittel wie Honig ist kein Zutatenverzeichnis erforderlich
- Die Zutaten unverpackt angebotener Nahrungsmittel müssen nicht deklariert werden

Tab. 2



IN DEUTSCHLAND

12. Jahrestagung der WAPA

9./10. September 2005, Darmstadt

Leitung: PD Dr. Peter Ahrens, Darmstädter Kinderkliniken
Information: DI-Text, Frank Digel, Gregor-Vosen-Str. 46, 50374 Erfstadt,
Tel.: 02235-922 494, Fax: 02235-922 495, E-Mail: Digel.F@t-online.de

101. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

29. September - 2. Oktober 2005, Bremen

Leitung: Prof. Dr. Hans-Iko Huppertz, Klinikum Bremen-Mitte,
Professor-Hess-Kinderklinik
Information: Kongress-Sekretariat, Tel.: 0421-497 27 26, Fax: 0421-497 33 11
E-Mail: Kongress2005@klinikum-bremen-mitte.de

8. Jahrestagung der GPA gemeinsam mit der Jahrestagung der AGPAS und der 4. Süddeutschen Jahrestagung der AG Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter

7.-9. Oktober 2005, München

Leitung: Prof. Dr. C. P. Bauer, Kinderklinik Schwabing und Fachklinik Gaißach
Information: Wurms & Partner PR GmbH, Bernrieder Str. 4, 82327 Tutzing,
Tel.: 08158-99 67-0, Fax: 08158-99 67-29, E-Mail: info@wurms-pr.de

11. Grundkurs Pädiatrische Allergologie der WAPA

22./23. Oktober und 26./27. November 2005, Köln

Leitung: Dr. Ernst Rietschel, Univ.-Kinderklinik Köln
Information: DI-Text (siehe oben)

1. Fachtagung NRW Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter

29. Oktober 2005, Dortmund

Themen: Asthmaschulung und DMP, Nationale Versorgungsleitlinie, Seminare zu unterschiedlichen Aspekten der Asthmaschulung
Information und Anmeldung: CJD Asthmazentrum Jugenddorf Dortmund,
Tel.: 0231-65 60 215, Fax: 0231-65 60 262,
E-Mail: Gaby.Ewers@cjd.de

23. Allergiesymposium der nappa

4./5. November 2005, Westerland/Sylt

Leitung: Dr. Sibylle Scheewe, Fachklinik Sylt, Westerland
Information: DI-Text (siehe oben)

Grundkurs „Ausbildung zum Prüfartz/Prüfassistenten“

11./12. November 2005, Aschaffenburg

Information und Anmeldung: NETSTAP e.V., Frau Eike Stöckmann,
Forschungszentrum Borstel, Parkalle 35, 23845 Borstel, Fax: 04537-188 747

Pädiatrie zum Anfassen

19./20. November 2005, Bamberg

Veranstalter: Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ),
Landesverband Bayern
Leitung: Prof. Dr. C. P. Bauer, Fachklinik Gaißach der LVA Oberbayern
Information: DI-Text (siehe oben)

20. WAPA-Seminar „Indikation und Durchführung der Hypo-sensibilisierung“ für Kinder- und Jugendärzte

2./3. Dezember 2005, Köln

Leitung: Dr. Frank Friedrichs, Aachen
Information: DI-Text (siehe oben)

28. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

23.-25. März 2006, Frankfurt am Main

Leitung: Prof. Dr. Stefan Zielen, Univ.-Klinikum Frankfurt, Zentrum der
Kinderheilkunde
Hauptthemen: Diagnostik und Therapie von Atemwegsinfektionen, Ernährung
und Prävention pulmonaler Erkrankungen, Bronchiale Entzündung, Cystische
Fibrose, Frühkindliches Asthma bronchiale

Titelthema der
nächsten Ausgabe:

**Allergisch
bedingte Haut-
erscheinungen**

Die Ausgabe 3/05
erscheint am 30.9.2005

IM AUSLAND

15th Europ. Respiratory Society Annual Congress (ERS 2005)

17.-21. September 2005, Kopenhagen, Dänemark

Information: ERS Headquarters Lausanne, 4 Avenue Sainte-Luce,
CH-1003 Lausanne, Tel.: +41-21 21 30 101, Fax: +41-21 21 30 100,
E-Mail: info@ersnet.org, Web: www.ersnet.org

16. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V. und 8. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e.V.

21./22. April 2006, Davos, Schweiz

Leitung: Dr. Hans-Joachim Mansfeld, Davos; Prof. Dr. Dr. Johannes Ring,
München
Information: DI-Text (siehe oben)

18th World Congress of Asthma

15.-18. Juli 2006, Lausanne, Schweiz

Information: Conventus of Switzerland, 14 Avenue de Sécheron,
CH-1202 Genf, Tel.: +41-22 90 68 570, Fax: +41-22 90 68 575,
E-Mail: congress@conventus-swiss, Web: www.worldasthma06.ch

