

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

THEMENHEFT „Allergie“

Editorial

F. Wantke

State of the Art – Allergiediagnostik

S. Wöhr, W. Hemmer

Hausstaubmilben, Tiere und Co.

W. Hemmer

Asthma bronchiale bei Erwachsenen

F. Wantke

Asthma und kindliches Giemen

J. Riedler

Diagnostik und Therapie der allergischen Rhinitis

V. Niederberger-Leppin, K. Gangl

NEU-roderritis: Was ist neu, was ist bewährt?

R. Jarisch

Spezifische Immuntherapie mit inhalativen Allergenen – State of the Art

S. Wöhr

Allergen-spezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergie – State of the art

L. Arzt, G. J. Sturm

Periphere pulmonale Embolien nach Venenverödung durch Polidocanol (Aethoxysklerol) – ein Casereport

I. Feichtinger, F. Wantke

Member of the



www.kup.at/pneumologie

Die neue Kraft bei Asthma

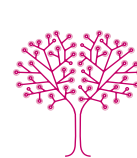
Fachkurzinformation siehe Seite 47



NEU! Foster®
200/6
High Strength



BEI ASTHMA

 **FOSTER®**
Beclometason + Formoterol

THEMENHEFT „Allergie“

Editorial	4
F. Wantke	
State of the Art – Allergiediagnostik	6
S. Wöhr, W. Hemmer	
Hausstaubmilben, Tiere und Co.	9
W. Hemmer	
Asthma bronchiale bei Erwachsenen	14
F. Wantke	
Asthma und kindliches Giemen	20
J. Riedler	
Diagnostik und Therapie der allergischen Rhinitis	26
V. Niederberger-Leppin, K. Gangl	
NEU-rodernitis: Was ist neu, was ist bewährt?	30
R. Jarisch	
Spezifische Immuntherapie mit inhalativen Allergenen – State of the Art	34
S. Wöhr	
Allergen-spezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergie – State of the art	38
L. Arzt, G. J. Sturm	
Periphere pulmonale Embolien nach Venenverödung durch Polidocanol (Aethoxysklerol) – ein Casereport	43
I. Feichtinger, F. Wantke	
RUBRIKEN	
Für Sie gelesen	45
Hinweise für Autoren	48

Impressum

Gast-Editor:

Univ.-Doz. Dr. Felix Wantke
Floridsdorfer Allergiezentrum
A-1210 Wien, Franz-Jonas-Platz 8/6
E-mail: wantke@faz.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/pneumologie

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Mit Unterstützung durch Chiesi Austria.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen-

und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

Allergische Erkrankungen nehmen nach wie vor eine prominente, fächerüberschreitende Stellung in der Medizin ein und stellen die zweithäufigste Erkrankung beim Hausarzt dar. Damit beginnt aber auch das Problem der Allergologen: Wo und wie soll man Allergologie erlernen? Es genügt nicht, wenn man ein Spezialist für Asthma ist, da die Patienten auch an allergischer Rhinitis oder an atopischer Dermatitis leiden.

In diesem Heft wollen wir einen kurzen Überblick über die allergologischen Probleme des Alltags geben, aber auch kritische Anmerkungen über den zunehmenden Kahlschlag an Testsubstanzen und Impfstoffen zur spezifischen Immuntherapie geben. Die neue, 2014 publizierte, deutschsprachige Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie hatte kontroverielle Debatten ausgelöst und Unruhe in diesen pharmakologischen Nischenmarkt gebracht.

Zunehmend anspruchsvoll wird der Bereich der In-vitro-Diagnostik bei der Abklärung allergischer Erkrankungen. Die fortschreitende Etablierung der molekularen Allergiediagnostik als State-of-the-Art auch im Routinebetrieb eröffnet einerseits neue Möglichkeiten, da sie im Vergleich zur traditionellen Extrakt-basierten Allergiediagnostik oft eine viel exaktere Diagnose erlaubt und komplexe Sensibilisierungsmuster verständlich macht, andererseits erfordert sie aber vom Allergologen ein hohes Maß an molekularbiologischem Verständnis und ausreichender klinischer Expertise, um diese Werkzeuge auch sinnvoll anwenden und ihre Ergebnisse kritisch interpretieren zu können.

Therapeutisch stehen wir durch den Einsatz monoklonaler Antikörper (anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL4 etc.) in der Asthmatherapie, Urtikariatherapie und *pro futuro* auch in der Therapie anderer allergischer Erkrankungen möglicherweise vor einer Revolution.

Letztendlich blicken wir mit Optimismus in die Zukunft und wollen auch möglichst viele junge Kollegen für die spannende Welt der Allergologie begeistern, um auch im Jahr 2030 noch eine adäquate allergologische Betreuung unserer Bevölkerung zu gewährleisten.

Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Hemmer

Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhr

Univ.-Doz. Dr. Felix Wantke

Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

WILLKOMMEN BEI BRENNPUNKT ONLINE®

LITERATURTICKER

Auf den Punkt gebracht: unser wöchentlicher Literaturüberblick

BEST OF CONGRESS

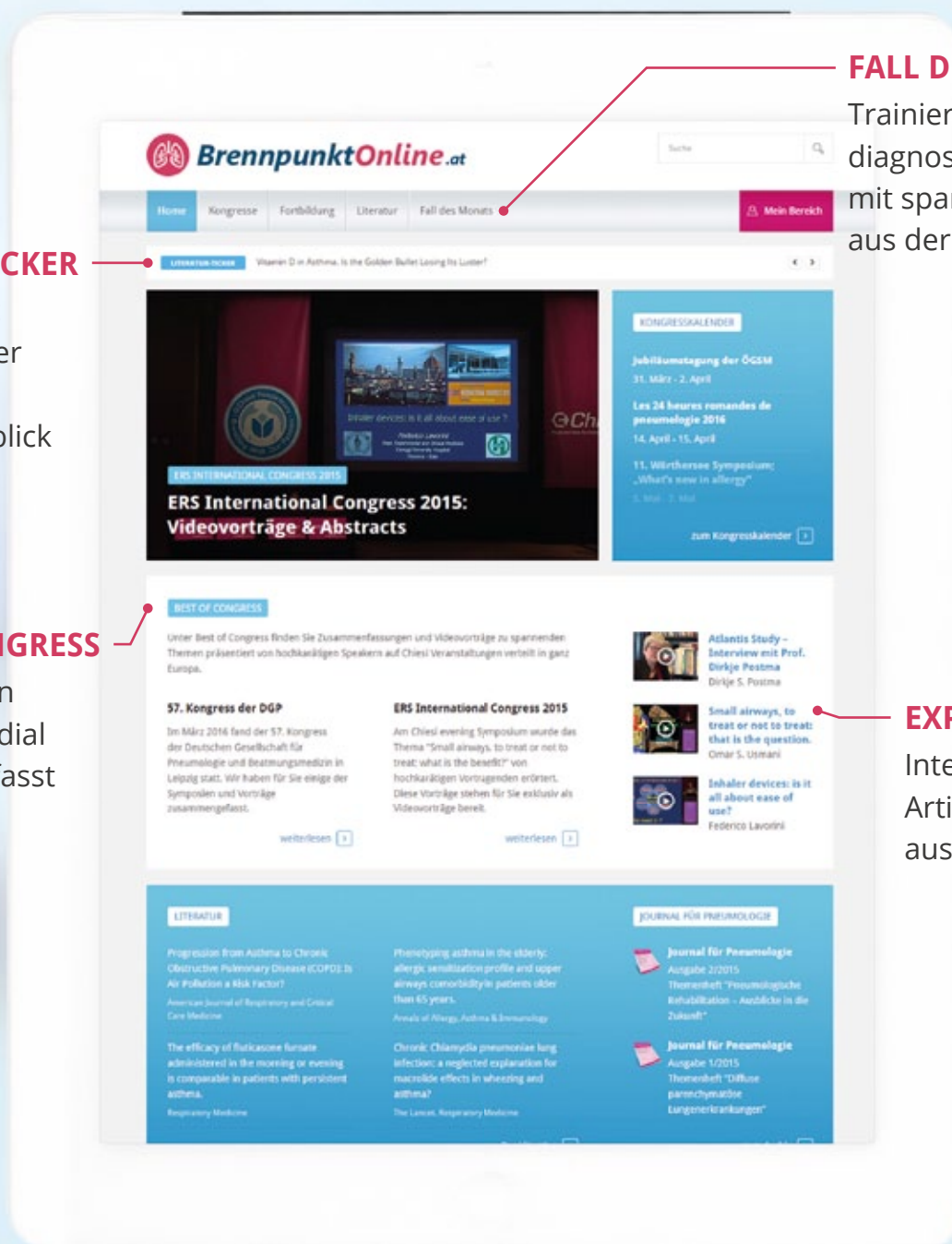
Die wichtigsten Infos multimedial zusammengefasst

FALL DES MONATS

Trainieren Sie Ihr diagnostisches Geschick mit spannenden Fällen aus der Praxis

EXPERTINNEN

Interviews und Artikel: Expertise aus erster Hand



Nützen Sie ein neues Fachportal und profitieren Sie von unseren innovativen Services und Informationen.

Registrieren Sie sich online unter

www.brennpunkt-online.at

State of the Art – Allergiediagnostik

S. Wöhr, W. Hemmer

Kurzfassung: Die routinemäßige Diagnose von Typ-1-Allergien beruht auf den drei Säulen Anamnese, Hauttest und In-vitro-Diagnostik. Speziell im Bereich der In-vitro-Diagnostik haben sich mit der rezenten Etablierung der molekularen Allergiediagnostik (Komponentendiagnostik) substantielle Verbesserungen ergeben. Im Unterschied zur konventionellen Diagnostik basiert die Komponentendiagnostik auf der Verwendung von gereinigten oder rekombinant hergestellten Einzelallergenen anstelle von Allergenextrakten. Die dadurch erreichte Sichtbarmachung individueller Sensibilisierungsmuster ermöglicht die sichere Unterscheidung zwischen genuiner Sensibilisierung und Kreuzsensibilisierung, was insbesondere bei der Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie kritisch ist. Große Vorteile bringt die Komponentendiagnostik auch bei der Abklärung von Nahrungsmittelallergien, weil sie zwischen „gefährlichen“ und „ungefährlichen“ Allergenen unterscheiden kann und so eine bessere Beurteilung der klinischen Relevanz und des Risikos für anaphylaktische Reaktionen erlaubt. Trotz

des laufend erweiterten Repertoires an verfügbaren Komponenten fehlen jedoch noch viele Allergene, weshalb die traditionelle In-vitro-Diagnostik mit Extrakten weiterhin wichtig sein wird. Andere Limitationen der Komponentendiagnostik sind höhere Kosten und verstärkter Fortbildungsbedarf zur adäquaten Anwendung und Interpretation dieses Instruments.

Schlüsselwörter: Komponentendiagnostik, Major-Allergene, Minor-Allergene, Markerallergene, Allergenchip

Abstract: State of the Art – Allergy diagnosis. Routine diagnosis of type 1 allergy essentially rests upon medical history, skin testing and in-vitro diagnosis. Substantial progress in allergy diagnosis has been achieved by the recent implementation of component-resolved in-vitro diagnosis, which, in contrast to conventional in-vitro diagnosis, uses single allergenic molecules, either purified from natural allergen sources or produced as recombinant proteins, instead of allergen ex-

tracts. Component-resolved diagnosis provides insight into individual sensitization patterns and enables the allergist to reliably discriminate between genuine sensitization and cross-sensitization. This is of great importance, e.g. when selecting the suitable vaccine for specific immunotherapy against pollens or insect venoms. Components are also extremely useful in the analysis of food allergy as they can distinguish between “dangerous” and “non-dangerous” allergens and thus give us a clue on the risk of severe anaphylaxis. A current limitation of component-resolved diagnosis is that many relevant allergens are not yet commercially available leaving extract-based tests further on important. In addition, molecule-based in-vitro diagnosis may increase costs and definitely requires sufficient qualification how to properly use these diagnostic tools and how to interpret the results. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 6–8.**

Keywords: Component-resolved diagnosis, major allergens, minor allergens, marker allergens, allergen microarray

■ Die 3 Säulen der Allergiediagnostik: Anamnese, Hauttest und In-vitro-Test

Die Diagnose von IgE-vermittelten Allergien (Typ-1-Allergien) beruht auf den drei Säulen Anamnese, Hauttest und In-vitro-Test. Obwohl auf dem Gebiet der In-vitro-Diagnostik rezent große, teilweise revolutionäre Fortschritte gemacht wurden, muss betont werden, dass die Anamnese nach wie vor der wichtigste Faktor in der Diagnostik bleibt. Eine möglichst große Erfahrung des Arztes ist der kritische Faktor für die Sensitivität und Spezifität der Anamnese. Wichtige Hinweise für die Anamnese ergeben sich aus den Fragen:

- Wann? (z. B. „ganzjährig“ oder „saisonal“, „morgens nach dem Aufwachen“)
- Wo? (z. B. „immer beim Betreten des Arbeitsplatzes, in dem es eine Klimaanlage gibt“, „immer in der Wohnung der Großmutter, die einen Hund hat“, „im Bett“)
- Wie? (z. B. „Juckreiz in den Augen und Nasenrinnen beim Spaziergehen im Freien“, „Hustenreiz beim Streicheln der Katze“, „Atemnot nach dem Verzehr einer Sellerie-Kartoffel-Suppe“)

Als nächster Schritt folgt meist der Hauttest. Er dient dazu, eine Hypothese zu testen, z. B.: „Ich vermute eine Allergie auf Birken- oder Eschenpollen, weil der Patient Mitte April unter Schnupfen und Husten leidet, die sich auf Antihistaminika bessern“. Während für die Anamnese lediglich die Expertise des Experten ausschlaggebend ist, ist auch ein Experte bei Hauttest und In-vitro-Test auf die Qualität Dritter, d.h. die Qualität des kommerziellen Anbieters, angewiesen. Für die

Hauttests werden im Allgemeinen dieselben Substanzen eingesetzt, die auch für die Immuntherapie Anwendung finden. Diese sind bei namhaften Herstellern auf die Major-Allergene standardisiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Definitionen von Begriffen rund um Allergenkomponenten

- **Allergenkomponente:** Allergenextrakte sind Mischungen aus verschiedenen Allergenen (Komponenten). Das spezifische IgE des Patienten richtet sich meist nicht gegen alle, sondern nur gegen eine bis wenige Komponenten, was ein patientenspezifisches Muster ergibt.
- **Major-Allergen:** Komponente in einer Allergenquelle, gegen das mehr als 50 % der allergischen Patienten sensibilisiert sind. Es gibt Allergenquellen mit einem einzigen dominierenden Major-Allergen (z. B. Birkenpollen Bet v1, Katze Fel d1, Alternaria Alt a1), bei denen das spezifische IgE bei fast allen Patienten gegen diese Komponente gerichtet ist. Die meisten Allergenquellen sind aber komplexer zusammengesetzt und enthalten mehrere Major-Allergene (z. B. Gräserpollen Phl p1, 2, 5 & 6; Hausstaubmilbe Der p1, 2 & 23; Wespengift Ves v1 & 5).
- **Minor-Allergen:** Allergenkomponente, die von weniger als 50 % der allergischen Patienten erkannt wird. Komplexe Allergenquellen wie Gräserpollen oder Latex bestehen aus zahlreichen Major- und Minor-Allergenen. Phl p11 aus Gräserpollen ist z. B. ein typisches Minor-Allergen. Patienten mit einer Sensibilisierung gegen dieses Minor-Allergen können aber die gleichen Beschwerden haben wie Patienten, die gegen Major-Allergene sensibilisiert sind.
- **Pan-Allergen:** Allergene, die spezieübergreifend in vielen verschiedenen Allergenquellen vorkommen. Sie sind oft Ursache komplexer Kreuzreaktionen im Haut- und Bluttest mit Extrakten. Es gibt Panallergene mit begrenzter klinischer Relevanz, wie Profilin oder Polcalcin, die irrelevante positive Hauttests auf Pflanzenpollen erklären können. Parvalbumin (z. B. Gad c1 aus dem Kabeljau) ist das Fisch-Hauptallergen und kommt in praktisch allen Knochenfischen vor. Tropomyosin ist ein Minor-Allergen in Hausstaubmilben (Der p10), das auch in Garnelen (Pen a1), Insekten und Weichtieren vorkommt; es ist für das Hausstaubmilben-Shrimps-Kreuzreaktionssyndrom verantwortlich.

Aus dem Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhr, Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Hemmer, Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), A-1210 Wien, Franz-Jonas-Platz 8/6, E-mail: woehr@faz.at, hemmer@faz.at

Tabelle 2: Allergenkomponenten in Aero-Allergenen und Insektengiften und Indikation zur spezifischen Immuntherapie (SIT)

Gruppe	Arten	Markerallergen als Indikation zur SIT
Buchenartige (Fagales)	Birke, Erle, Hasel, Buche, Hainbuche, Eiche, Walnuss	Bet v1 <i>Betula verrucosa</i>
Ölbaumgewächse (Oleaceae)	Esche, Olive, Flieder, Forsythie, Liguster	Ole e1 <i>Olea europea</i>
Unkräuter (Asteraceae)	Beifuß Ragweed	Art v1 <i>Artemisia vulgaris</i> Amb a1 <i>Ambrosia artemisiifolia</i>
Gräser (Poaceae)	Wiesenlieschgras, Rispengras, Roggenpollen, Weizenpollen, Hundszahngas und alle anderen Gräser	Phl p1 & 5 <i>Phleum pratense</i>
Schimmelpilze	Alternaria	Alt a1 <i>Alternaria alternata</i>
Insektengifte (Hymenopteren)	Honigbiene	Api m1 & 10 <i>Apis mellifera</i> (es fehlen weitere relevante Major-Allergene)
	Kurzkopfwespen	Ves v1 & 5 <i>Vespa vulgaris</i>

■ Stellenwert der In-vitro-Diagnostik

Aus dem Bisherigen geht hervor, dass die Bedeutung der In-vitro-Tests in den letzten Jahren stark zugenommen hat. Bis noch vor wenigen Jahren basierte die In-vitro-Diagnostik so wie die Hauttestung ausschließlich auf Gesamtextrakten. Insofern brachten diese In-vitro-Tests nicht wesentlich mehr Informationen als die In-vivo-Hauttests mit Extrakten.

Allergenextrakte sind wässrige Extrakte aus natürlichen Allergenquellen, wie Pflanzenpollen, Haare von Haustieren, Milbenkörper und -faeces, Insektengifte oder Nahrungsmittel, mit einer großen Anzahl an Bestandteilen. Die IgE-Antwort allergischer Patienten ist aber nicht gegen die Allergenquelle in ihrer Gesamtheit gerichtet, sondern im Normalfall gegen eine einzige oder einige wenige „Komponenten“ in dieser Mischung. Dabei handelt es in der Regel um Proteine, also definierte Moleküle mit konstanter Größe und Struktur. Daher spricht man bei der Komponentendiagnostik auch von „molekularer“ Allergiediagnostik.

Hinsichtlich der erkannten Allergene weisen Patienten individuelle Sensibilisierungsmuster auf, d.h. verschiedene Patienten können in der gleichen Allergenquelle mit ganz unterschiedlichen Komponenten reagieren (Tabelle 1). Interessanterweise sind diese Muster im einzelnen Patienten über viele Jahre sehr stabil.

■ Wo greift die Komponentendiagnostik?

Die Komponentendiagnostik verwendet also statt Gesamtextrakten definierte Einzelmoleküle. Diese wurden entweder durch aufwendige Aufschlussverfahren aus der natürlichen Allergenquelle herausgereinigt oder in unterschiedlichen Expressionssystemen (meist *E. coli*, Insektenzellen oder Hefezellen) als sog. rekombinante Proteine hergestellt.

In der Praxis kann die Komponentendiagnostik entweder mit Einzelmessungen oder mit dem Allergen-Micro-Array (vulgo „Allergenchip“) durchgeführt werden. Man spricht hier auch von „Singleplex“- versus „Multiplex“-Verfahren. Bei den Einzeltests werden IgE-Antikörper gegen eine einzelne Allergenkomponente gemessen, bei den Multiplexverfahren gleichzeitig gegen eine Vielzahl von Allergenen.

Auf dem derzeit kommerziell verfügbaren Allergenchip (ImmunoCAP ISAC®) befinden sich mehr als 100 Allergenkomponenten in miniaturisierter Form aufgetragen. Obwohl der Allergenchip in vielen klinischen Studien erfolgreich eingesetzt wurde, sind im Moment der hohe Preis und die fehlende Refundierung durch die Krankenversicherungen ein Hindernis für die breite Anwendung im klinischen Alltag. Rezente längerfristige Lieferschwierigkeiten beim Hersteller sind mittlerweile überwunden.

ponenten in miniaturisierter Form aufgetragen. Obwohl der Allergenchip in vielen klinischen Studien erfolgreich eingesetzt wurde, sind im Moment der hohe Preis und die fehlende Refundierung durch die Krankenversicherungen ein Hindernis für die breite Anwendung im klinischen Alltag. Rezente längerfristige Lieferschwierigkeiten beim Hersteller sind mittlerweile überwunden.

■ Molekulare Allergologie – ein komplexes Gebiet

Für die Praxis lassen sich „einfache“ Allergenquellen mit einer einzigen dominierenden Komponente (z. B. Birkenpollen, Katze, Eschenpollen) und solche mit mehreren dominierenden Komponenten (z. B. Hausstaubmilbe, Gräserpollen, Latex, Hund, Erdnuss, Wespen- und Bienengift) unterscheiden.

Man unterscheidet zwischen Major- und Minor-Allergenen (Tabelle 1). Von nahezu allen relevanten Allergieauslösern kennt man die wichtigen Hauptallergene, die spezifisch für diese Allergenquelle sind (sog. „Markerallergene“). Eine Sensibilisierung gegen diese Markerallergene ist vor allem für die Indikationsstellung zur Immuntherapie interessant. Sind IgE-Antikörper gegen ein bestimmtes Markerallergen nachweisbar, z. B. gegen das Hauptallergen Bet v1 in Birkenpollen, dann kann man davon ausgehen, dass eine „echte“ (genuine) Sensibilisierung gegen Birkenpollen vorliegt. Bei entsprechender Klinik ist in diesem Fall eine Immuntherapie mit Birkenpollen sinnvoll.

Im Unterschied dazu sind viele Minor-Allergene kreuzreaktive Allergene, die in ähnlicher Form auch in anderen Allergenquellen vorkommen. Erkennt z. B. ein Patient in Birkenpollen nur das Minor-Allergen Bet v2, so mag der Patient zwar ein echter Allergiker sein, doch ist die primäre Sensibilisierungsquelle vermutlich ein anderer Pollen (z. B. Gräserpollen), und es ist nicht sichergestellt, dass der Allergenextrakt, mit dem der Patient behandelt werden soll, dieses Minor-Allergen auch in ausreichender Menge enthält.

Für die in Österreich wichtigen Aero-Allergene sind die entscheidenden Markerallergene gut definiert (Tabelle 2). Für die Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie sollten die Patienten eine Sensibilisierung gegen diese Major-Komponenten aufweisen, weil die Hersteller ihre Extrakte auf diese Komponenten eichen und davon ausgegangen werden muss, dass Minor-Komponenten nur ungenügend in den Extrakten für die Immuntherapie vorhanden sind.

Tabelle 3: Allergenkomponenten mit Hinweisen für schwere Reaktionen auf Lebensmittel

2S Albumine		Cupine		Lipid-Transfer-Proteine		Gliadin	
Ara h2	Erdnuss	Ara h1	Erdnuss	Pru p3	Pfirsich	Tri a19	Weizen
Ber e1	Paranuss	Ara h3	Erdnuss	Jug r3	Walnuss		
Jug r1	Walnuss	Jug r2	Walnuss	Cor a8	Haselnuss		
Ana o3	Cashew	Cor a9	Haselnuss	Ara h9	Erdnuss		
Ara h6	Erdnuss			Tri a14	Weizen		

■ Nahrungsmittelallergie – verbesserte Diagnose durch die Komponenten-diagnostik

Die Komponentendiagnostik hat besonders bei der Abklärung von Pollenallergien und Insektengiftallergien sowie bei der Latexallergie erhebliche Verbesserungen gebracht. Eine weitere wichtige Indikation für die Komponentendiagnostik ist die Lebensmittelallergie. Viele Nahrungsmittel enthalten mehrere verschiedene Allergene, die unterschiedliche Eigenschaften und unterschiedliche klinische Bedeutung aufweisen können. Es ist eben nicht egal, ob Allergene physikochemisch labil sind und durch Magensäure, Hitze und Verdauungsenzyme rasch zerstört werden können, oder ob sie gegen diese Faktoren resistent sind, längere Zeit im Verdauungstrakt überleben und dadurch auch schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen können.

So enthält beispielsweise die Erdnuss neben einem wenig resistenten Allergen (Ara h8), welches mit Birkenpollen kreuzreagiert, auch mehrere stabile Speicherproteine (Ara h1–3), die auch schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen und mit anderen Nussallergenen kreuzreagieren können. Ara h9, ein Lipid-Transfer-Protein, wiederum weist eine intermediäre Stabilität auf und kann mit zahlreichen Obst- und Gemüsearten kreuzreagieren. Durch die Verwendung von Komponenten anstelle von Extrakten kann unterschieden werden, welche Art von Erdnussallergie ein Patient hat und welches Anaphylaxierisiko für ihn besteht.

Bei Reaktionen auf Speicherfrüchte wie Erdnüsse und Baumnüsse sind die meisten relevanten Komponenten identifiziert (Tabelle 3). Bei einer Sensibilisierung gegen diese Komponenten ist die Verordnung eines Notfallsets mit Adrenalin-Pen zu erwägen. In anderen Bereichen, wie Allergie auf Milch und Ei, lässt die Komponentendiagnostik aber derzeit nur begrenzte klinische Schlüsse zu, weshalb diese bei diesen Allergenen zur Zeit dem Allergiespezialisten vorbehalten bleiben sollte.

■ Grenzen der Komponentendiagnostik

Bei aller Euphorie über die Komponentendiagnostik sei erwähnt, dass noch lange nicht alle notwendigen Allergenkomponenten kommerziell verfügbar sind und viele Allergenquellen noch lückenhaft abgebildet sind (z. B. Weizenallergie, Bienen giftallergie, Schimmelpilzallergien abseits von Alternaria). Aus diesem Grund ist ein Allergiescreening mittels Komponentendiagnostik noch unzureichend und die In-vitro-Diagnostik mit Allergenextrakten wird wahrscheinlich noch länger im klinischen Alltag ihren Stellenwert behalten. Auch im Bereich der IgE-vermittelten Reaktionen auf Medikamente hilft uns die Komponen-

tendiagnostik zurzeit überhaupt nicht weiter (und ist auch derzeit nicht einmal Gegenstand von Forschungsprojekten).

Wie schon einleitend erwähnt, kann eine noch so ausgeklügelte In-vitro-Diagnostik den entscheidenden Schritt nicht klären: Ob es sich bei der gefundenen IgE-Reaktivität bei einem Patienten um eine klinisch manifeste Allergie oder um eine klinisch irrelevante Sensibilisierung handelt, muss immer der die Anamnese führende, klinisch tätige Arzt nach dem Vorliegen der Testergebnisse beurteilen. Deshalb wird eine ausschließlich auf In-vitro-Verfahren vertrauende Diagnostik von IgE-vermittelten Allergien niemals sinnvoll sein.

■ Schlussfolgerung und Ausblick

Das Feld der Komponentendiagnostik ist derzeit in Bewegung. Laufend kommen neue Komponenten hinzu, deren klinische Wertigkeit oft noch unklar ist. Scheinbar gelöste Probleme durch alte Komponenten geraten erneut auf den Prüfstand. Am Beispiel der Bienen giftallergie ist mittlerweile klar, dass eine alleinige Testung mit dem Major-Allergen Api m1 zur Diagnostik nicht ausreicht und vielleicht in Zukunft neben Api m1, 4 und 10 noch weitere Bienen giftkomponenten zur Komplettierung der Diagnostik eingesetzt werden müssen.

Einige schwierige Situationen hat die Komponentendiagnostik gelöst. Als Beispiel war bisher die klinische Relevanz eines positiven Erdnuss-Pricktests bei gleichzeitiger Birkenpollenallergie unklar. Erdnuss enthält ebenfalls ein Bet v1-homologes Allergen: Ara h8. Es konnte gezeigt werden, dass in nördlichen Ländern, in denen es Birken gibt, ca. die Hälfte der positiven Hauttests auf Erdnuss auf eine Ara h8-Sensibilisierung zurückzuführen sind. Außerdem enthält Erdnuss auch ein Profilin: Ara h5. Auch dieses kann klinisch irrelevante positive Hauttests bei Pollenallergikern hervorrufen. Somit können knapp 50 % der positiven Pricktests auf Erdnuss auch ohne Provokationstestung als für den Patienten harmlos eingestuft werden. Ein Notfallset mit Adrenalin-Pen ist in diesen Fällen nicht erforderlich.

Zusammenfassend hat uns die In-vitro-Komponentendiagnostik viele neue Möglichkeiten gebracht, die jahrzehntelang eher einfache Allergiediagnostik aber auch deutlich komplizierter gemacht. Wir warten gespannt auf die nächsten verfügbaren Komponenten.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur: bei den Verfassern

Hausstaubmilben, Tiere und Co.

W. Hemmer

Kurzfassung: Hausstaubmilben und Tierhaare sind die mit Abstand häufigste Ursache für Innenraum-Allergien. Die Sensibilisierungsraten innerhalb der atopischen Population liegen jeweils bei 35–40 %. In beiden Fällen herrscht eine perennial auftretende Symptomatik mit chronisch-intermittierender Rhinokonjunktivitis und häufig asthmatischen Beschwerden vor. Im Fall der Hausstaubmilbenallergie steht neben der klassischen antiallergischen und antiasthmatischen Pharmakotherapie die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) zur Verfügung, die als subkutane Injektionstherapie oder alternativ als sublinguale Therapie in Tropfen- oder neuerdings auch Tablettenform durchgeführt werden kann. Maßnahmen zur Allergenreduktion (z. B. „Encasings“) sind weit verbreitet, angesichts ihrer fraglichen Wirksamkeit aber als alleinige therapeutische Intervention nicht empfehlenswert. Bei den Tierhaarallergien ist bei uns die Katze die mit Abstand wichtigste Allergieursache. Diagnostisch herausfordernd ist das häufige Auftreten von Polysensibilisierungen gegen mehrere Haustiere, deren Ursache neuerdings mit Hilfe der modernen Komponentendiagnostik besser verstanden werden kann. Primäre Therapiemaßnahme bei Tierhaarallergien ist die Allergenkarrenz (Weggabe des Haustieres), die allerdings von Patienten häufig nicht umgesetzt wird. Die AIT steht auch bei Tierallergien prinzi-

piell zur Verfügung, die Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit ist aber begrenzt. Eine Indikation zur AIT besteht nach den derzeitigen Richtlinien nur bei nicht-vermeidbarem Tierkontakt, z. B. bei beruflicher Exposition. Gelegentlich relevante Innenraumallergene neben Milben und felltragenden Haustieren sind Schimmelpilze, Haushaltsinsekten, Ziervögel, Tierfutter, Wildseide sowie *Ficus benjamina* und andere Zimmerpflanzen.

Schlüsselwörter: Hausstaubmilbe, Haustiere, Kreuzreaktionen, Sanierungsmaßnahmen, Immuntherapie

Abstract: House dust mites, pets and more.

House dust mites and pets represent the by far most important causes of indoor allergies. Within the atopic population, around 40% of patients are sensitized against dust mite and pet allergens. Both conditions are characterized by chronic-intermittent rhino-conjunctivitis and a high prevalence of allergic asthma. In case of house dust mite allergy, allergen-specific immunotherapy (AIT) represents an effective treatment option besides symptomatic rhino-conjunctivitis and asthma pharmacotherapy. AIT may be applied by subcutaneous injections or by the sublingual route (drops, recently also as tablets). Measures to reduce allergen levels in homes are widely recom-

mended, however, their efficacy is controversial, and treatment of dust mite allergy thus should not rely solely on allergen avoidance measures. Pet allergy is mostly due to cats, while sensitization to dog, horse and small animals is much less common. Diagnosis of pet allergy is frequently complicated by simultaneous sensitization to two or more animals. Component-resolved diagnosis offers a new and promising tool to better understand the molecular background of polysensitization and as a consequence thereof might also allow better patient management in the future. The primary therapeutic step in pet allergy is avoidance of contact and removal of pets from homes, which, however, is often refused by patients. AIT is also available for pet allergies, but data concerning treatment efficacy and safety is still limited. According to current guidelines, AIT should be performed only if animal contacts cannot be avoided (e.g. in case of occupational exposure). In rare cases, some less common indoor allergens may become clinically relevant, including certain molds, household insects, pet birds, animal feeds, wild silk, as well as *Ficus benjamina* and other pot plants. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 9–13.**

Keywords: House dust mite, pets, cross-reactivity, allergen avoidance, immunotherapy

■ Einleitung

Inhalationsallergien haben in den vergangenen Jahrzehnten weltweit stark zugenommen und betreffen in den westlichen Industriestaaten 25 % bis über 30 % der Allgemeinbevölkerung. Ungeachtet gewisser regionaler Unterschiede sind die wichtigsten Allergenquellen weltweit sehr ähnlich: im Außenbereich verschiedene Pollen, im Innenbereich Milben und felltragende Haustiere. Wohl existieren einige andere relevante Aero-Allergene (z. B. Schimmelpilze), quantitativ spielen diese aber eine untergeordnete Rolle.

■ Hausstaubmilben

Prävalenz

Dass Milben die Ursache der schon länger bekannten „Hausstauballergie“ sind, wurde 1964 von holländischen Wissenschaftlern entdeckt. Hauptverantwortlich sind die beiden kosmopolitischen Hausstaubmilbenarten *Dermatophagoides pteronyssinus* und *D. farinae*, die von den gemäßigten bis in die tropischen Zonen relevant sind. Aufgrund ihres Bedarfs an Wärme und hoher relativer Luftfeuchtigkeit verlieren sie in nördlichen Arealen und größeren Höhenlagen zunehmend an Bedeutung.

Österreich liegt mit einer Sensibilisierungsprävalenz von 10–15 % im Mittelfeld. Zusammen mit Gräser- und Birkenpollen und der Katze gehören die Hausstaubmilben bei uns zu den „Top 4“ der Allergieauslöser (Abb. 1). Besonders häufig ist die Hausstaubmilbenallergie in Großbritannien, Australien, Neuseeland und den USA (Prävalenz 30–35 %). Hausstaubmilbenallergien manifestieren sich oft bereits im frühen Kindesalter, insgesamt jedenfalls früher als Pollenallergien.

Krankheitsbild

Bei der Hausstaubmilbenallergie dominiert eine chronisch-intermittierende perenniale Beschwerdesymptomatik. Charakteristisch sind behinderte Nasenatmung, nächtlicher Husten, morgendlicher Niesreiz sowie Asthma, bronchiale Hyperreagibilität und rezidivierende Infekte. Asthmatische Beschwerden werden begünstigt, weil die kleinen Kotpartikel der Milben wichtige Allergenträger sind und im Unterschied zu Pollen nach ihrem Zerfall tief in die unteren Atemwege eindringen können. Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis und gleichzeitiger Hausstaubmilbensensibilisierung haben gegenüber Patienten mit einer Pollensensibilisierung ein signifikant erhöhtes Asthmarisiko [1].

Allergenquellen

Als Hauptquelle der Milbenallergene gelten Matratzen, Pöster und Bettdecken. Hier finden die Milben optimale Lebensbedingungen vor: hohe Temperatur, hohe Luftfeuchtigkeit und reiches Nahrungsangebot (= Hautschuppen). Pro Tag verliert ein Mensch bis zu 1,5 g an Hautschuppen, eine Menge, die für

Aus dem Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Hemmer, Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), A-1210 Wien, Franz-Jonas-Platz 8/6, E-mail: hemmer@faz.at

100.000 Milben reicht. Neue Matratzen werden sehr rasch von Milben besiedelt und weisen nach etwa zwei Jahren maximale Populationsdichten auf. Das gilt gleichermaßen für Stofftiere und Teppiche.

Die Hauptproliferation der Milbenpopulationen erfolgt bei uns im Sommer (Mai bis September). Bei günstigen Bedingungen beträgt die Generationsdauer etwa 30 Tage, wobei ein einziges Weibchen im Laufe seines Lebens 100–300 Nachkommen produzieren kann. In der kalten Jahreszeit kommt es aufgrund der trockenen Luft zu einem starken Rückgang. Selbst in unseren Betten finden Hausstaubmilben zu dieser Zeit keine optimalen Lebensbedingungen vor. Dennoch treten gerade in der kalten Jahreszeit allergische Beschwerden oft verstärkt auf, weil die Allergenbelastung trotz rückläufiger Milbenzahlen vorerst hoch bleibt (das Major-Allergen Der p2 bleibt in den alten Kotbällchen erhalten), aber auch weil wir uns generell länger in den Innenräumen aufhalten und Allergene durch die Heiztätigkeit verstärkt aufgewirbelt werden.

Diagnose

Die Diagnose einer Hausstaubmilbenallergie erfolgt routinemäßig wie bei anderen Inhalationsallergien mittels Hauttest (Pricktest) und Bluttest. Milbenallergien werden oft verspätet oder gar nicht abgeklärt. Laut einer europäischen Multicenterstudie erhalten durchschnittlich 33 % (15–68 %) der Patienten keine Allergiediagnose und werden allenfalls symptomatisch behandelt [2]. Eine spezifische Immuntherapie wurde bei nur 16 % eingeleitet.

Die klinische Relevanz von Sensibilisierungen ist manchmal schwer beurteilbar, z. B. weil die Symptome oft diffus sind und nicht mit einer Allergie in Verbindung gebracht werden, bei den Patienten Gewöhnungseffekte bestehen oder Asthmasymptome durch rezidivierende Infekte verschleiert werden. In unklaren Fällen wird oft die nasale oder konjunktivale Allergenprovokation zur vertiefenden Abklärung empfohlen. Relevant bei der Beurteilung der klinischen Relevanz ist auch der Umstand, dass Hausstaubmilben trotz ihrer kosmopolitischen Verbreitung nicht in allen Wohnungen zu finden sind. 10–15 % der untersuchten Wohnungen weisen keine nachweisbare Allergenmengen auf, 25–30 % dafür sehr hohe.

Neben Gesamtextrakten kommen in der aktuellen In-vitro Diagnostik vermehrt Einzelallergene (Komponenten) zum Einsatz. Das Allergenrepertoire der Hausstaubmilben ist sehr komplex. Bisher wurden über 30 verschiedene Allergene identifiziert, 80–95 % der Patienten sind aber gegen die beiden Hauptallergene Der p1 (ist im Faeces enthalten) und/oder Der p2 (im Milbenkörper) sensibilisiert. Beide stehen als Einzelallergene für die Komponentendiagnostik zur Verfügung. Im Falle einer Immuntherapie sollten beim Patienten IgE-Antikörper gegen zumindest eines dieser beiden Hauptallergene nachweisbar sein, da diese Marker für eine genuine Hausstaubmilbenallergie sind und Impfstoffe auf diese Hauptallergene standardisiert sind.

Ein weiteres, erst rezent entdecktes Major-Allergen ist Der p23, welches in kommerziellen Extrakten möglicherweise unterrepräsentiert ist und eine suboptimale Effizienz verfügbarer Diagnostika und Immuntherapieimpfstoffe bedingen könnte.

Von praktischer Bedeutung ist auch das Minor-Allergen Der p10 (Tropomyosin). Aufgrund des Vorkommens ähnlicher Allergene in Garnelen und Weichtieren können Patienten, die IgE-Antikörper gegen Tropomyosin bilden, nach Konsum von Meeresfrüchten anaphylaktisch reagieren („Hausstaubmilben-Garnelen-Mollusken-Syndrom“).

Therapeutische Möglichkeiten

Maßnahmen zur Allergenreduktion, z. B. die Verwendung milbendichter Bettüberzüge („Encasings“), werden sehr häufig und oftmals als einzige therapeutische Intervention empfohlen. Sie sind eine intuitive Strategie, die Milbenpopulationen im Wohnbereich dauerhaft zu kontrollieren und die Freisetzung von Allergenen in die Luft zu unterbinden. Inwieweit Encasings alleine ausreichen, eine signifikante Besserung der Symptomatik zu erreichen, ist allerdings umstritten [3, 4]. Eine Korrelation zwischen bronchialer Hyperreagibilität und dem Allergehalt von Matratzen wurde wiederholt nachgewiesen, auch kann durch Encasings eine signifikante Reduktion des Allergehaltes im Staub erreicht werden. Nicht immer zeigt sich dabei jedoch auch eine korrespondierende klinische Besserung. Dies gilt auch für andere Maßnahmen zur Allergenreduktion, wie HEPA-Filter und Acarizide. Grund könnte der Umstand sein, dass die Belastung durch Milbenallergene nicht auf den Schlafbereich begrenzt ist, sondern auch durch Teppiche, Teppichböden, Stofftiere, Polstermöbel, Autositze und Kleidungsstücke (insbesondere solche, die nicht regelmäßig gewaschen werden) besteht, sodass singuläre Maßnahmen in der Praxis nicht immer den gewünschten Erfolg bringen.

Interessant sind in diesem Zusammenhang rezente Beobachtungen, wonach die stärkste Allergenbelastung möglicherweise gar nicht von unseren Betten ausgeht. Die Messung der individuellen Allergenexposition während 24 Stunden mittels kleiner tragbarer „personal sampler“ ergab überraschenderweise, dass die höchste Belastung tagsüber, z. B. während der Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel, bestand [5]. Nur 10 % der Tagesdosis wurden während der Nachtruhe gesammelt.

Aktuelle Metaanalysen kommen zum Schluss, dass Allergenreduktionsmaßnahmen angesichts der in Summe unzureichenden Evidenzlage nicht pauschal empfohlen werden können [3, 4]. Auch die aktuellen ARIA- und GINA-Guidelines bewerten Sanierungsmaßnahmen zurückhaltend [6, 7]. Allerdings wurde den Metaanalysen teilweise „falsch-negative“ Ergebnisse aufgrund eines Exklusionsbias bei der Studienauswahl vorgeworfen. Am besten untermauert ist die Sinnhaftigkeit von Sanierungsmaßnahmen beim Hausstaubmilben-induzierten kindlichen Asthma. Keine klaren Evidenzen existieren für die Wirksamkeit von Encasings im Rahmen der Primärprävention bei Hochrisikokindern [4]. Bis zum Vorliegen besserer Studiendaten werden Sanierungsmaßnahmen in der Praxis wohl weiterhin breite Anwendung finden, sie sollten aber eher als additive Therapieoption betrachtet werden.

Die pharmakotherapeutischen Möglichkeiten unterscheiden sich prinzipiell nicht von denen bei anderen Inhalationsallergien (systemische/lokale Antihistaminika, systemische/lokale Steroide, Beta2-Agonisten, Leukotrienantagonisten etc.),

auch wenn nicht für alle Substanzen Studiendaten speziell zur Hausstaubmilbenallergie vorliegen.

Die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) ist die einzige kausale Therapieform, die Symptome nachhaltig bessern und den weiteren Krankheitsverlauf günstig beeinflussen kann. Bei Hausstaubmilbenallergien wird die AIT häufig zu wenig eingesetzt, obwohl Evidenzen für ihre Wirksamkeit in zunehmendem Maße auch speziell für die Hausstaubmilbenallergie vorliegen, sowohl für die allergische Rhinokonjunktivitis als auch für das allergische Asthma [8]. Neben der klassischen Darreichungsform als subkutane Injektion kann die AIT auch als sublinguale Therapie (SLIT) erfolgen. Für eine solche stehen seit Kurzem auch Präparate in Tablettenform zur Verfügung [9], wie sie bei der Behandlung der Gräserpollenallergie mit Grazax® und Oralair® schon länger mit Erfolg angewendet werden. Die SLIT zeichnet sich durch hohe Anwenderfreundlichkeit und eine gutes Sicherheitsprofil aus.

Hausstaub – nicht nur Hausstaubmilben

Neben den Hausstaubmilben gibt es mit den Vorratsmilben noch andere synanthrope Milbenarten („domestic mites“), die sich aber primär von Lebensmittelvorräten und Schimmelpilzen ernähren und eine weniger enge Bindung an den menschlichen Wohnbereich zeigen. Ihre Allergene sind zwar denen der Hausstaubmilben ähnlich, aber nur teilweise kreuzreaktiv. Vorratsmilben wurden insbesondere auf Bauernhöfen und in den Tropen als relevante Allergieauslöser identifiziert, ihre Bedeutung in städtischen Wohnungen ist noch wenig untersucht.

Auch zahlreiche Insektenarten (Stubenfliegen, Mücken, Silberfischchen, Dörrobstmotten, Kleidermotten etc.) sind regelmäßig in Haushalten anzutreffen und können ebenfalls eine relevante Allergenquelle im Hausstaub sein. Teilweise bestehen dabei Kreuzreaktionen mit den Milben. Schaben (Kakerlaken) sind in den Tropen und den USA klassische Allergieauslöser und oft mit schwerem Asthma assoziiert. Ihre Bedeutung in Europa ist regional variabel, aber insgesamt gering.

■ Felltragende Haustiere

Neben den Hausstaubmilben sind felltragende Haustiere die zweite bedeutende Ursache von Indoor-Allergien. Etwa 40 % der österreichischen Atopiker weisen eine Sensibilisierung gegen Tierhaare auf, die damit einen vergleichbaren Stellenwert wie die Milben haben (Abb. 1).

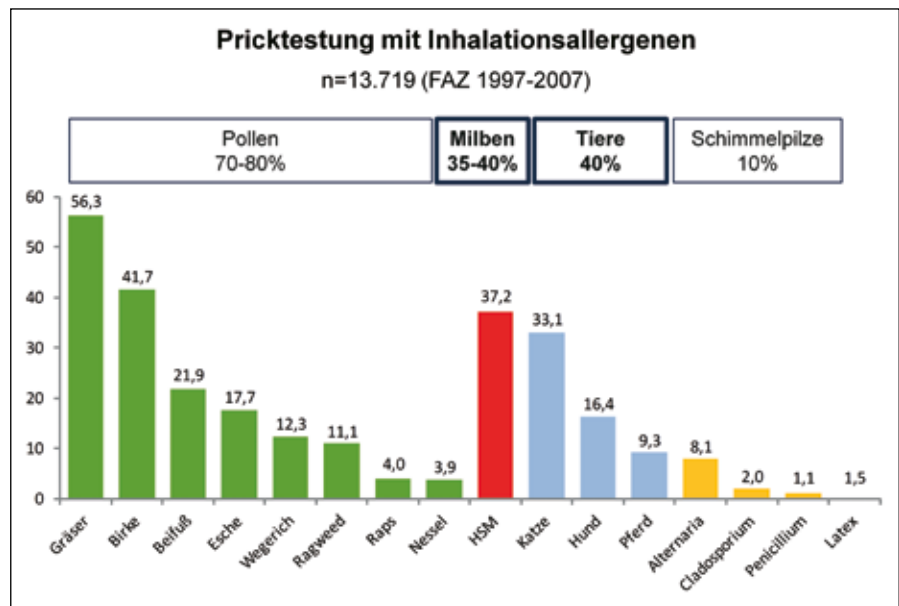


Abbildung 1: Stellenwert verschiedener Aero-Allergene bei Patienten mit Inhalationsallergie anhand von Pricktestergebnissen (n = 13719) (Quelle: FAZ 2010). HSM: Hausstaubmilbe.

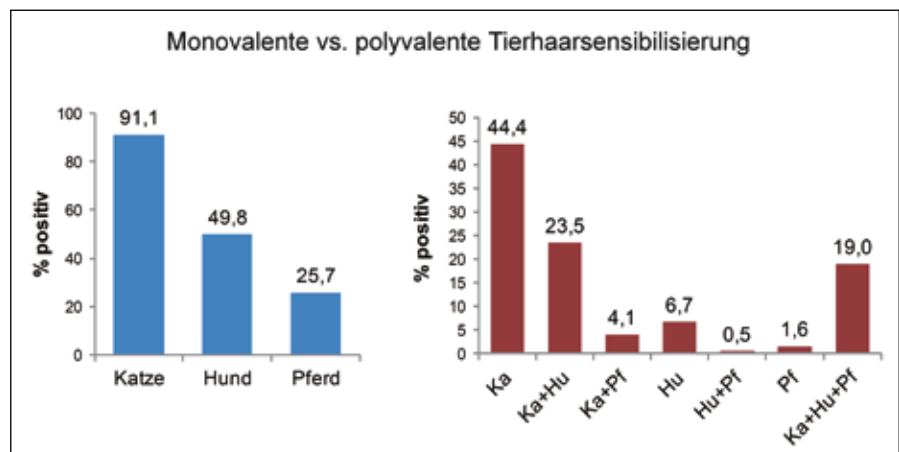


Abbildung 2: Reaktionsmuster bei 315 konsekutiven Tierhaarallergikern im Hauttest (Pricktest). Fast 50 % der Patienten reagieren mit 2 Tieren, 20 % mit allen drei getesteten Arten. Monovalente Sensibilisierungen auf Hund und Pferd sind selten. (Quelle: FAZ 2016)

Laut einer Spectra-Umfrage beherbergen 39 % aller österreichischen Haushalte ein Haustier, fast die Hälfte davon sogar mehrere [10]. Die Katze ist mit 67 % die klare Nummer 1, gefolgt von Hund (42 %) und Kleintieren (13 %; Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster, Mäuse, Ratten). Vögel, Fische und Reptilien spielen mit 3–9 % eine untergeordnete Rolle.

Die Katzenpräferenz der Österreicher spiegelt sich auch klar in den Sensibilisierungsraten wider. Etwa 90 % aller Tierhaarallergiker sind gegen Katzenallergene sensibilisiert (Abb. 2), nur 50 % reagieren mit Hundeallergenen, wobei ein erheblicher Teil davon vermutlich Kreuzreaktionen mit Katzenallergenen sind. Aufgrund der hohen Aggressivität der Katzenallergene gehört die Katze auch weltweit nach Gräserpollen und Hausstaubmilben zu den Top 3 der Inhalationsallergene. Vor allem Katzensensibilisierungen treten oft schon früh im Kleinkindalter auf.

Relevant als Allergieauslöser sind auch Großsäuger, insbesondere das Pferd, bei gegebener Exposition auch Nutztiere wie Rinder, Schweine und Ziegen. Aufgrund von Kreuzreaktionen

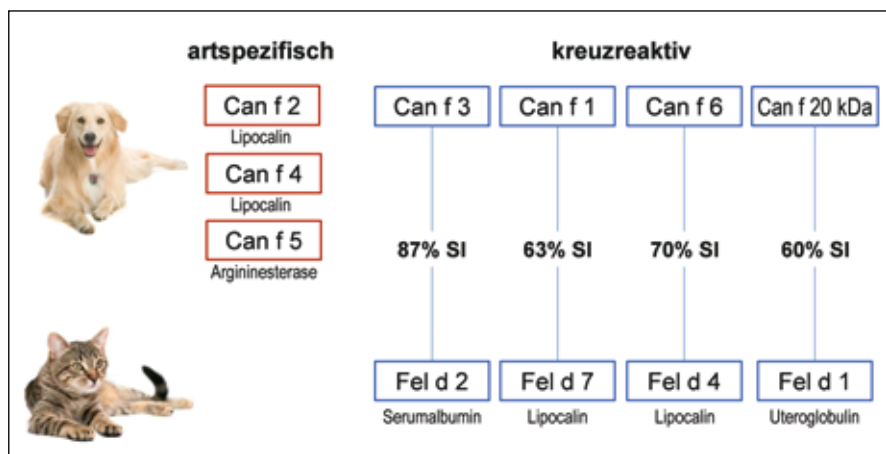


Abbildung 3: Querverbindungen zwischen Hunde- und Katzenallergenen. Im Hund existieren neben den drei hundespezifischen Allergenen Can f2, 4 und 5 zumindest vier weitere Allergene mit potenzieller Kreuzreaktivität zu homologen Katzenallergenen. SI: Sequenzidentität. (Quelle: FAZ 2016)

können auch exotische Tiere (Tiger, Löwen, Bären, Kamele, Lamas etc.) allergische Symptome auslösen, z. B. im Zoo oder im Zirkus.

Die Symptomatik von Tierhaarallergien reicht von Niesreiz und Rhinokonjunktivitis bis hin zum Asthma. Tierbesitzer weisen dabei aufgrund der permanenten Allergenexposition meist eine perenniale chronisch-intermittierende Beschwerdesymptomatik auf. Häufig treten auch Kontaktreaktionen (Juckreiz, Rötung, Urtikaria) beim Berühren des Felles auf. Katzenallergiker weisen im Allgemeinen eine schwerere Symptomatik auf, sehr häufig auch Asthmasymptome, während Hundehaarallergien tendenziell milder verlaufen und nicht selten auf Kontaktreaktionen beschränkt sind.

Tierbesitz ist keine Voraussetzung für die Entwicklung einer Tierhaarallergie

Tierhaarsensibilisierungen können auch bei Personen auftreten, die selbst niemals ein Haustier besessen haben. Dies gilt vor allem für die Katze. Eigenen Untersuchungen zufolge haben 30 % der Katzenallergiker niemals eine Katze besessen. Als Sensibilisierungsquelle genügen verschleppte Allergene, die sich in Kindergärten und Schulen ebenso nachweisen lassen wie in öffentlichen Verkehrsmitteln, Flugzeugen und Restaurants. Eine etwas engere Assoziation zwischen Tierbesitz und Sensibilisierung besteht für den Hund. Patienten mit einer genuine Hundehaarallergie sind oder waren zu 82 % Hundebesitzer. Auch bei den Kleintieren sind Sensibilisierungen mehrheitlich durch engen Tierkontakt verursacht.

Variabel ist die Ursache von Pferdehaarallergien: Wohl ist häufiger Pferdekontakt ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Pferdehaarallergie, nicht selten ist aber eine primäre Katzenallergie der Ursprung, da das Katzen-Minor-Allergen Fel d4 dem Hauptallergen des Pferdes (Equ c1) sehr ähnlich ist. Deshalb reagieren viele Katzenallergiker auch auf Pferde allergisch (oft sogar sehr schwer), auch wenn sie zuvor kaum jemals Kontakt zu Pferden hatten.

Diagnostische Herausforderung: polyvalente Tierhaarallergie

Die Diagnose einer Tierhaarallergie erfolgt wie bei Pollen- und Milbenallergien mittels Hauttest (Pricktest) und Bluttest.

Für die In-vitro-Diagnostik stehen neuerdings in zunehmendem Maße einzelne Major- und Minor-Allergene (Komponenten) zur Verfügung. Dadurch kann besser beurteilt werden, ob gegen ein bestimmtes Tier eine „echte“ (genuine) Sensibilisierung vorliegt oder nicht.

Ein besonderes Problem der Tierhaarallergien ist nämlich, dass fast jeder zweite Patient im Allergietest mit zwei oder sogar mehreren Tierarten reagiert (Abb. 2). Dies kann Ausdruck einer unabhängigen Sensibilisierung gegen beide Tiere sein, ist aber sehr oft Folge von Kreuzreaktionen. Die möglichen Querverbindungen zwischen verschiedenen Tieren sind komplex, weil viele der bisher untersuchten Haustiere gleich mehrere Haupt- und Nebenallergene enthalten, die denen anderer Tiere ähneln und mit ihnen kreuzreagieren können. Dies lässt sich sehr schön am Beispiel Katze-Hund veranschaulichen: 40 % der Katzenallergiker reagieren im Allergietest auch positiv auf den Hund, umgekehrt mehr als 80 % der Hundeallergiker auch auf die Katze (Abb. 2). Verantwortlich dafür können gleich mehrere in beiden Tierarten vorkommende Allergene mit hoher Sequenzhomologie sein (Abb. 3). In laufenden Studien soll untersucht werden, welche dieser Kreuzreaktionen hohe und welche geringe klinische Relevanz haben.

Mittlerweile sind bereits mehr als 30 verschiedene Tierhaarallergene offiziell anerkannt, zahlreiche weitere wurden bereits identifiziert. Etwa 10 davon stehen zurzeit für die Praxis zur Verfügung. Ein anschauliches Beispiel für den Informationsgewinn durch die Komponentendiagnostik ist das Hunde-Major-Allergen Can f5, das ausschließlich von männlichen Tieren produziert wird. Ist ein hundeallergischer Patient nur gegen Can f5 sensibilisiert, ist für ihn die Haltung eines weiblichen Tieres problemlos möglich.

Mittlerweile sind bereits mehr als 30 verschiedene Tierhaarallergene offiziell anerkannt, zahlreiche weitere wurden bereits identifiziert. Etwa 10 davon stehen zurzeit für die Praxis zur Verfügung. Ein anschauliches Beispiel für den Informationsgewinn durch die Komponentendiagnostik ist das Hunde-Major-Allergen Can f5, das ausschließlich von männlichen Tieren produziert wird. Ist ein hundeallergischer Patient nur gegen Can f5 sensibilisiert, ist für ihn die Haltung eines weiblichen Tieres problemlos möglich.

Therapeutische Möglichkeiten

Primäre Therapieoption bei Tierhaarallergien ist die Allergenkarrenz, d.h. den Kontakt mit dem jeweiligen Tier zu meiden bzw. das Haustier zu entfernen. Ein erhebliches praktisches Problem hierbei ist die enge Bindung vieler Tierbesitzer an ihr Haustier. Für 50 % der Katzenbesitzer und 80 % der Hundebesitzer zählt das Haustier als vollwertiges Familienmitglied [10], sodass im Falle einer diagnostizierten Allergie die empfohlene Weggabe des Tieres sehr oft nicht umgesetzt wird.

Andererseits ist bei Vorliegen eines positiven Allergietestbefundes vor der Empfehlung einer strengen Allergenkarrenz vom Arzt kritisch zu prüfen, inwieweit tatsächlich eine klinisch manifeste Tierhaarallergie vorliegt. Dies ist oftmals schwierig, da durch das eigene Tier ausgelöste Symptome vom Patienten gerne verharmlost werden. Es scheint aber vorzukommen, dass Tierbesitz trotz nachweisbarer Sensibilisierung nicht zwangsläufig zu klinischen Symptomen führt. Möglicherweise bewirkt die konstante Allergenexposition bei manchen Patienten eine Art transiente Desensibilisierung. Nicht selten kommt es erst nach Wegfall der chronischen Al-

lergenexposition (z. B. nach Weggabe des Tieres) zum plötzlichen Ausbruch einer symptomatischen Überempfindlichkeit.

Die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) steht prinzipiell auch für Tierhaarallergien zur Verfügung, wird aber nur ausnahmsweise eingesetzt, da die Allergenkenz als primäre Therapieoption im Regelfall einfach durchzuführen ist [11]. Die Datenlage zur Wirksamkeit einer AIT mit Tierhaarallergenen ist außerdem begrenzt; kontrollierte Studien beschränken sich im Wesentlichen auf die Katze. Die Durchführung einer AIT bei unverminderter Allergenexposition ist auch wegen der zu erwartenden hohen Nebenwirkungsrate nicht empfehlenswert. Eine Indikation für die AIT besteht nach den derzeitigen Empfehlungen nur bei nicht-vermeidbarem Tierkontakt (z. B. bei Tierärzten).

■ Seltene Innenraumallergene

Neben Milben, felltragenden Haustieren und allenfalls Schimmelpilzen können in bestimmten Fällen auch seltene Innenraumallergene klinisch relevant werden. Dazu zählen Ziervögel (Federnallergie) sowie Vogelfutter (insbesondere Hirse). Eine Federnallergie bedingt nicht selten eine sekundäre Unverträglichkeit von Eigelb („Bird-Egg-Syndrom“).

Gelegentlich können Insekten, die als Futtertiere für Reptilien oder Amphibien gehalten werden, Ursache einer Inhalationsallergie sein. Schon lange bekannt sind Allergien auf Zuckmückenlarven („Rote Mückenlarven“), die als Zierfischfutter Verwendung finden und schwere Asthmaattacken auslösen können.

Nächtliche Atembeschwerden können in seltenen Fällen durch Wildseidendecken ausgelöst werden. Auch Zimmerpflanzen

kommen als relevante Innenraumallergene in Betracht. Am wichtigsten ist hierbei die Birkenfeige (*Ficus benjamina*), auf die 2,5 % der Atopiker im Allergietest positiv reagieren. Aufgrund von Kreuzreaktionen kann es bei sensibilisierten Patienten zu anaphylaktischen Reaktionen nach Konsum von Feige, Kiwi und Banane kommen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L, Madsen F, et al; Copenhagen Allergy Study. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048–52.
2. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, de Monchy J, et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 168–79.
3. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD008426.
4. Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, Friedman EE, Stinebaugh SJ. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 237–48.
5. Tovey ER, Willenborg CM, Crisafulli DA, Rimmer J, Marks GB. Most personal exposure to house dust mite aeroallergen occurs during the day. *PLoS One* 2013; 8: e69900.
6. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al; Global allergy and asthma european network; grading of recommendations assessment, development and evaluation working group. allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466–76.
7. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
8. Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, De Blay F, et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 843–55.
9. Klimek L, Mosbech H, Ziegelmayer P, Rehm D, Stage BS, Demoly P. SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet provides clinical improvement in HDM-induced allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 11: 1–9.
10. Spectra-aktuell Analyse 2013: Ein Leben ohne Haustier ist für viele Österreicher undenkbar: Katze, Hund & Co sind Freund oder sogar vollwertiges Familienmitglied. <http://www1.spectra.at/cms/aktuelles/spectra-aktuell/2013/>
11. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319.

Asthma bronchiale bei Erwachsenen

F. Wantke

Kurzfassung: Asthma bronchiale ist eine heterogene, multifaktorielle, chronisch-inflammatorische Erkrankung der Bronchien, die hauptsächlich junge Menschen betrifft, aber auch bei alten Menschen auftreten kann. Auslöser sind allergische und nicht-allergische Ursachen wie Kälte oder Anstrengung. Die Asthmaphänotypen werden nach Typ der zellulären Inflammation, dem Vorliegen einer Allergie und dem Alter bei Beginn der Erkrankung eingeteilt.

Die Basis der Asthmatherapie beruht auf Inflammationskontrolle und antiobstruktiver Therapie nach GINA (www.ginasthma.org). Das Therapieziel ist optimale Asthmakontrolle mit maximaler Beschwerdefreiheit und Lebensqualität. Für schweres Asthma bronchiale sind in den nächsten Monaten neue, monoklonale Antikörper gegen IL-5, IL-13 und IL-4 zu erwarten, die zu einer verbesserten Asthmakontrolle und zu einer signifikanten Reduktion der Asthmaexazerbationen

beitragen. Asthma bronchiale muss auch während der Schwangerschaft behandelt werden, um Exazerbation zu vermeiden. Die Medikation mit inhalativen Steroiden und kurzwirksamen Beta-2-Mimetika ist weitgehend sicher.

Schlüsselwörter: Asthma bronchiale, Stufentherapie, schweres Asthma, monoklonale Antikörper, Asthmakontrolle

Abstract: Bronchial asthma in adult. Bronchial asthma is a heterogeneous, multifactorial, chronic inflammatory disease of the bronchi. Young people are mostly affected, but bronchial asthma may also occur in seniors. Asthma is caused by allergic and non-allergic elicitors such as exercise or cold air. Asthma phenotypes are characterized by the type of cellular inflammation, the presence of allergy and the age at the onset of disease.

The basis of treatment is inflammation control and antiobstructive treatment according to GINA (www.ginasthma.org). The goal is asthma control providing the patient with a maximum of symptom free days and optimal quality of life. In the near future, new monoclonal antibodies (anti-IL-5, anti-IL-13, anti-IL-4) will be available for the treatment of severe asthma, which will increase asthma control and will significantly reduce asthma exacerbations. Bronchial asthma has also to be treated during pregnancy in order to prevent exacerbations. Treatment with inhaled steroids and short acting beta agonists is considered safe to a great extent. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 14–9.**

Keywords: bronchial asthma, step by step therapy, severe asthma, monoclonal antibodies, asthma control

■ Einleitung

Asthma bronchiale ist eine heterogene Erkrankung mit variabler und zumeist reversibler Atemwegsobstruktion aufgrund einer chronischen Entzündungsreaktion der Bronchien [1]. Die meisten Asthmatiker leiden unter bronchialer Hyperreaktivität der Atemwege, wenn auch dieses Charakteristikum aus der neuen GINA-Asthmadefinition gestrichen wurde (www.ginasthma.org). Geschätzte 5 % der erwachsenen österreichischen Bevölkerung leiden an Asthma bronchiale [2].

Typisch für Asthma bronchiale sind Episoden von Husten und Giemen, eventuell mit Auswurf, zumeist auch nächtlichem Husten, gefolgt von mitunter längeren beschwerdefreien Intervallen. Sowohl die allergische als auch die nicht-allergische Rhinitis hat signifikanten Einfluss auf den Verlauf von Asthma bronchiale. Die Prävalenz der Allergie liegt bei 20–25 %.

Asthma bronchiale ist eine multifaktorielle Erkrankung, die alle Lebensabschnitte von früher Kindheit bis ins hohe Lebensalter betreffen kann [3]. Asthma bronchiale hat allergische und nicht allergische Auslöser, wobei auch Mischformen vorkommen können. Eine inhalative Allergie insbesondere auf perenniale Allergene wie die Katze oder die Hausstaubmilbe ist mit 70 % der häufigste Auslöser von Asthma bronchiale. Aber auch physikalische Reize wie Kälte oder Anstrengung („exercise induced asthma“), hormonelle Einflüsse (Hormonersatztherapie, perimenstruelles Asthma) oder virale Infekte sind klassische Auslöser. Zuletzt darf auch der gastroösophageale Reflux nicht vergessen werden, insbesondere deshalb, da Patienten pulmonal symptomatisch sein können, auch wenn sie den Reflux nicht spüren.

Die Asthmaphänotypen werden nach dem Typ der zellulären Inflammation, dem Vorliegen einer Allergie und dem Alter bei Beginn der Erkrankung eingeteilt [4].

■ Diagnostik

Der Goldstandard der Diagnostik besteht im Nachweis der reversiblen Atemwegsobstruktion mittels Lungenfunktionstest (Spirometrie) und Bronchospasmodiolysetest mittels Beta-2-Mimetikum. Von Reversibilität spricht man, wenn sich der FEV1 um 12 % verbessert oder um 200 ml ansteigt. Nach Schwegelgrad wird zwischen intermittierendem und persistierendem Asthma bronchiale unterschieden. Zu beachten ist, dass schweres Asthma bronchiale zumeist nicht mehr völlig reversibel ist. Bei intermittierendem Asthma hilft der Nachweis der bronchialen Hyperreaktivität mittels Methacholinprovokation (Goldstandard). Eine normale Lungenfunktion außerhalb der Allergiesaison schließt Asthma bronchiale nicht aus, da viele Patienten mit allergischer Rhinitis eine bronchiale Hyperreaktivität haben und daher „nur“ unter saisonellem Asthma leiden.

Allergietestung

Entsprechend dem Asthmaprogramm (Jarisch & Kummer, 1980) ist bei jedem Asthmatiker ein Allergietest durchzuführen, welcher aus ausführlicher Anamnese, einem Haut-Pricktest und Serologie besteht. Zur weiteren Verfeinerung der Diagnostik wird im Blut spezifisches IgE auf Gesamtextrakte oder Major-Allergenkomponenten mittels ImmunoCAP, ISAC oder ähnlicher Verfahren nachgewiesen. Bei positivem Pricktest muss der In-vitro-Test nicht automatisch auch positiv sein. Das ist der Grund, warum der Pricktest nicht durch eine alleinige Blutabnahme ersetzt werden kann und das Allergiescreening nicht ausschließlich serologisch durchgeführt werden kann.

Bei schwerem Asthma bronchiale sollte auch ein Differentialblutbild zur Bestimmung der absoluten Anzahl der eosino-

Aus dem Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Felix Wantke, Floridsdorfer Allergiezentrum, A-1210 Wien, Franz-Jonas-Platz 8/6, E-mail: wantke@faz.at

philen Granulozyten durchgeführt werden [1]. Eosinophiles Asthma kann sowohl allergischer als auch nicht allergischer Genese sein [4–6], wobei das nicht-allergische eosinophile Asthma als Typ-2-Asthma bezeichnet wird [1].

Differentialdiagnosen

In der Differentialdiagnostik des Hustens bei jungen Erwachsenen sollte an Asthma bronchiale, Sinusitis oder gastroösophagealen Reflux gedacht werden. Die Unterscheidung von Asthma und COPD gestaltet sich mitunter schwierig, da sich die Krankheitsbilder überschneiden, möglicherweise ineinander übergehen können oder parallel existieren können.

Neu ist der Begriff ACOS, der für „Asthma/COPD overlap syndrome“ steht. In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, dass auch bei COPD-Patienten allergische Sensibilisierungen gefunden wurden [7]. Weitere differentialdiagnostische Aspekte zeigt Tabelle 1.

■ Therapie

Die moderne Asthmatherapie zielt auf Asthmakontrolle ab (siehe GINA-Guidelines; www.ginasthma.org). Darunter versteht man größtmögliche Symptommfreiheit und maximale Lebensqualität (Tabelle 2). Mit einer frühen Diagnose und einer konsequenten Therapie ist das auch zumeist zu erreichen. Ein Stiefkind ist die Therapiecompliance, da indolente Patienten trotz schlechter Lungenfunktion oftmals keinen Leidensdruck haben oder nach raschem Ansprechen auf die Therapie diese wieder eigenmächtig absetzen [8]. Regelmäßige Kontrollen der Lungenfunktion sind nötig, zusätzlich kann der Fragebogen „Asthma Control Test – ACT“ helfen, die Therapieeffizienz in Bezug auf Symptomkontrolle in wenigen Minuten zu evaluieren.

Die moderne Asthmatherapie richtet sich nach der Asthmakontrolle, wobei entsprechend des Stufenplans (Tabelle 3) so viel Medikation gegeben wird, dass der Patient beschwerdefrei ist. Bei Symptommfreiheit kann die Medikation wieder reduziert werden („step up – step down“).

Die antiinflammatorische Therapie mit inhalativen Steroiden und Leukotrienantagonisten ist nach wie vor die Basis der Asthmatherapie, da die Vermeidung von Allergenen oder anderen Auslösern zumeist nicht möglich ist. Die Wichtigkeit

Tabelle 1: Häufige Differentialdiagnosen bei Husten

- Bronchitis – Asthma bronchiale – COPD
- Chronische Sinusitis
- Gastroösophagealer Reflux
- Linksherzinsuffizienz
- Bronchuskarzinom
- Sarkoidose
- Tuberkulose
- Medikamenteninduzierter Husten, z. B. ACE-Hemmer

einer frühzeitigen antiinflammatorischen Therapie bei Asthma bronchiale konnte mehrfach bestätigt werden. Die inhalative Therapie steht und fällt mit der Inhalationstechnik, die regelmäßig geübt werden muss und entsprechend den Ansprüchen des Patienten adaptiert werden kann. Die Verwendung von ultrafeinen Partikeln erhöht die Inhalationseffizienz und somit die antiinflammatorische Wirksamkeit der Therapie. Obwohl das Steroid nach wie vor den Goldstandard der antiinflammatorischen Therapie darstellt, gibt es auch steroidresistente Patienten. Rauchen ist ein häufiger Auslöser einer Steroidresistenz.

Die alleinige Gabe von kurzwirksamen Beta-2-Mimetika ohne antiinflammatorischer Therapie ist nur bei intermittierenden Asthmaformen indiziert. Die alleinige Gabe von langwirksamen Beta-2-Mimetika ohne antiinflammatorische Basistherapie ist zu vermeiden.

Eine neuere Therapiestrategie ist das „Smart-Konzept“, bei dem ein langwirksames Betamimetikum (Formoterol) und ein Steroid sowohl als Basistherapie als auch als Anfallstherapie genutzt werden, um eine bessere Asthmakontrolle zu erreichen. Da jeder Anfall ein Anzeichen für unzureichende Asthmakontrolle ist, ist die zusätzliche Gabe eines Controllers als wirkungsvoller als die alleinige Gabe eines Betamimetikums anzusehen, wie in der BASALT-Studie gezeigt [9].

Eine weitere Neuerung bei GINA ist die Aufnahme der langwirksamen Anticholinergika (LAMA; Aclidiniumbromid,

Tabelle 2: Symptomkontrolle bei Asthma bronchiale

	Kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Nicht kontrolliert
Symptome tags	< 2 x/Woche	> 2 x/Woche	täglich
Symptome nachts	keine	ja	häufig
Aktivität	normal	eingeschränkt	Arbeitsausfälle
Notfallsmedikation	2 x/Woche	> 2 x/Woche	oft bis ständig
Lungenfunktion	normal	FEV1 < 80 % PEF < 80 %	FEV1 < 60 % PEF < 60 %
Exazerbationen	keine	> 1 x pro Jahr	> 2 x pro Jahr

Tabelle 3: Medikamentöse Stufentherapie nach GINA 2015 (Global initiative for asthma)

Stufe 1	Minimierung von exogenen Auslösern (z. B. Allergene, Schadstoffe), Asthmaschulung SABA nach Bedarf eventuell Steroid (low dose oder Leukotrienantagonist)
Stufe 2	+ inhalatives Steroid (ICS low dose) oder Leukotrienantagonist
Stufe 3	+ LABA und low dose ICS, oder (ICS medium bis high dose) oder low dose ICS + Leukotrienantagonist oder low dose ICS + (Theophyllin-Retardpräparat *)
Stufe 4	+ LABA und medium/high dose ICS + Leukotrienantagonist + LAMA + (Theophyllin-Retardpräparat*)
Stufe 5	+ orales Steroid (low dose) ** + Omalizumab (anti-IgE) ***

SABA: kurzwirksames Beta-Mimetikum; LABA: langwirksames Beta-Mimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; ICS: inhalatives Steroid
*Theophyllin nur in Ausnahmefällen erwägen; **Steroid bei Eosinophilie; ***anti-IgE bei allergischem Asthma

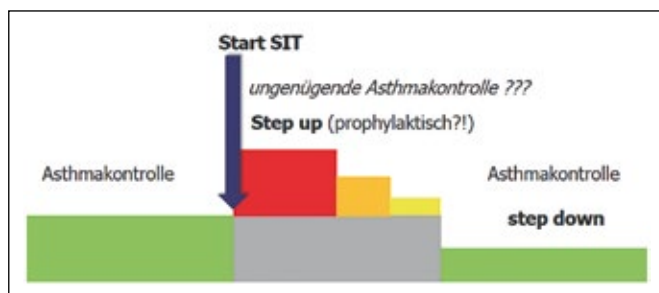


Abbildung 1: Asthmakontrolle und spezifische Immuntherapie: prophylaktische Anhebung der antiinflammatorischen Asthmatherapie zu Beginn der spezifischen Immuntherapie zur Vermeidung von Asthmaexazerbationen. (Quelle: FAZ 2016)

Glycopyrroniumbromid oder Tiotropiumbromid) in die Asthmastufentherapie ab Stufe 4 [10].

Bei therapierefraktärem Asthma, welches durch mangelnde Asthmakontrolle trotz hoher inhalativer Steroiddosis definiert ist, kann der monoklonale Antikörper Omalizumab (GINA Stufe 5) gegeben werden. Voraussetzung ist die Sensibilisierung auf ein perenniales Allergen (Hausstaubmilbe, Katze). Die Dosierung richtet sich nach Gewicht und Gesamt-IgE-Spiegel, der 1300 kU/l nicht übersteigen darf. Bei dieser kostspieligen Therapie sollte eine zumindest einjährige Therapiedauer angestrebt werden, soweit innerhalb von 16 Wochen ein Therapieerfolg nachzuweisen ist. Gelegentlich besteht dieser Therapieerfolg „lediglich“ darin, dass keine Exazerbationen auftreten, die Lungenfunktion aber unverändert bleibt.

Rhinitistherapie

Die allergische Rhinitis ist die häufigste Manifestation der Typ-1-Allergie bei Erwachsenen. Da erwachsene Patienten mit allergischem Asthma bronchiale zumeist auch an allergischer Rhinitis leiden, darf auf die Therapie der Nase nicht vergessen werden. Entsprechend dem „one airway – one disease“-Grundsatz verbessert eine adäquate Rhinitistherapie auch das Asthma und die Lebensqualität des Asthmatikers.

Spezifische Immuntherapie bei Asthma bronchiale

Die spezifische Immuntherapie eignet sich für Patienten mit kontrollierten, leichten Formen von allergischem Asthma bronchiale ($FEV_1 > 70\%$), insbesondere wenn eine perenniale Sensibilisierung (Hausstaubmilbe) besteht. Wesentlich ist eine frühzeitige Therapie, da nach langjährigem Asthma eine Immuntherapie wenig erfolgreich verlaufen wird. Die Immuntherapie stellt nach wie vor, zumindest in der subkutanen Applikationsform, die einzige kausale Therapie der Typ-1-Allergie mit der Option der Asthmaprävention dar [11].

Die Voraussetzung zur erfolgreichen Durchführung einer Immuntherapie ist die korrekte Allergiediagnostik und die Verwendung von standardisierten Impfstoffen. Bei Asthmatikern ist auf penible Asthmakontrolle insbesondere während der Aufdosierungsphase zu achten. Eine prophylaktische Anhebung der Dosis der inhalativen Steroide während der Aufdosierungsphase ist zu empfehlen. (Abbildung 1).

Subkutane Immuntherapie & Asthma

Die subkutane Immuntherapie ist nach wie vor der Goldstandard in der Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis.

Bei Asthmatikern führt die spezifische Immuntherapie ebenfalls zu Symptomreduktion, Verringerung des Medikamentenverbrauchs, Abnahme der allergenspezifischen als auch unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität und eventuell zu einer Verbesserung der Lungenfunktion. Die spezifische Immuntherapie kann die Entstehung von Asthma bronchiale verhindern.

Sublinguale Immuntherapie & Asthma

Die Metaanalysen der sublingualen Immuntherapie mit Tropfen müssen aufgrund der heterogenen Resultate kritisch betrachtet werden, daher gibt es auch von den allergologischen Fachgesellschaften keine Empfehlung. Eine interessante Entwicklung zeigen die Daten mit sublingualen Hochdosispräparaten, die ähnlich gute Ergebnisse in Symptomreduktion und – soweit bisher bekannt – Langzeitwirkung wie die subkutane Immuntherapie erbrachten. Möglicherweise kann auch die sublinguale Hochdosistherapie zur Asthmaprävention beitragen.

Erst kürzlich wurden die ersten Daten über eine Hochdosismilbentablette bei Patienten mit Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale publiziert. Dabei zeigte sich neben einem signifikanten Therapieerfolg bei Rhinokonjunktivitis auch eine signifikante Abnahme des Steroidverbrauchs bei Asthmatikern, wobei in der Gruppe der teilkontrollierten Asthmatiker eine höhere Steroidreduktion nachgewiesen wurde. In einer Nachfolgestudie (bisher unpubliziert) konnte auch eine Abnahme der Asthmaexazerbationen gezeigt werden. Somit kann die Milbentablette sowohl den Steroidverbrauch als auch die Exazerbationen vermindern und daher als Controller bei Asthma bronchiale angesehen werden. Diese Daten helfen, die spezifische Immuntherapie auch bei Asthma bronchiale zu etablieren.

Anstrengungsbedingte Bronchokonstriktion („exercise induced bronchoconstriction“)

Körperliche Belastung kann zu Bronchokonstriktion führen. Bei Asthmatikern wird dieses Phänomen in bis zu 90 % der Patienten beschrieben. Dabei kann die Atemnot während der Belastung auftreten, zumeist leiden die Patienten aber erst nach der Belastung an Dyspnoe [12, 13].

Bei Sportlern kommt es häufig zu anstrengungsbedingter bronchialer Obstruktion, ohne dass Asthma bronchiale besteht. Austrocknung und Unterkühlung der Bronchialschleimhaut führt zu bronchialer Inflammation, wobei dieser Inflammationstyp eine eigene Entität darstellt. Wintersportler, insbesondere Ausdauerdisziplinen wie Langläufer, sind hier besonders betroffen. Bei Schwimbern führt das inhalierte Chlor zu Reizung und Schädigung der Bronchialschleimhaut [12, 13]. Da Sportler genauso wie die Normalbevölkerung auch an Allergien und Asthma bronchiale leiden können, gibt es auch Mischformen von belastungsbedingter Bronchokonstriktion [14].

Eine wichtige Differentialdiagnose zur anstrengungsbedingten bronchialen Obstruktion stellt die laryngeale Obstruktion dar [15]. Es kann zu supraglottischer und glottischer Obstruktion kommen, die Diagnose kann der HNO-Arzt mittels CLE-Test („continuous laryngoscopy exercise test“) stellen. Bei „exercise induced“-Asthma empfiehlt sich die Gabe eines Leukotrienantagonisten (Montelukast) und die Inhalation eines kurzwirksamen Beta-2-Mimetikums vor Belastung.

Tabelle 4: Etablierte und experimentelle Therapieansätze bei schwerem Asthma bronchiale.

Asthma	allergisch	eosinophil	nicht-eosinophil
GINA 1–4	+++	+++	+++
Impfung (Pneumokokken/Influenza)	+++	+++	+++
Pulmonale Rehabilitation	+++	+++	+++
Orales Steroid	+++	+++	+
Methotrexat	+	+	+
Anti-IgE	+++	+	+ off label
In Vorbereitung			
Anti-IL-4	+	++	?
Anti-IL-5	+	++	?
Anti-IL-13	+	++	?

Tabelle 5: Teratogenes Risiko von Asthmamedikation (mod. nach [39]).

Medikament	FDA-Kategorie
<u>Inhalative Steroide</u>	
Budesonid	B
Fluticason	C
Beclomethason	C
Momethason	C
<u>Leukotrienantagonisten</u>	
Montelukast	B
<u>Cromone</u>	
Nedocromil	B
<u>Beta-2-Mimetika</u>	
Salbutamol (Albuterol)	C
Fenoterol	C
Salmeterol	C
Formoterol	C
Theophyllin	C

B. Kein Risikonachweis bei Menschen, Schädigungspotential möglich.

C. Ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden, kontrollierte Studien fehlen. Der therapeutische Benefit wiegt das mögliche Risiko auf.

■ Schweres Asthma bronchiale

Schweres Asthma bronchiale ist durch mangelnde Therapiekontrolle trotz Ausschöpfung der vollen Therapieoptionen bei guter Compliance des Patienten und Behandlung etwaiger Komorbiditäten definiert. Erschwerend kann eine Steroidresistenz bestehen. Schwierig zu behandelndes Asthma ist durch mangelnde Therapiekontrolle trotz Ausschöpfung der vollen Therapieoptionen bei schlechter Compliance, mangelndem Meiden von Umwelttoxinen wie etwa Rauchen und inadäquater oder fehlender Behandlung etwaiger Komorbiditäten charakterisiert. Die Lungenfunktion ist zumeist trotz Ausschöpfen der antiobstruktiven Therapie nicht vollständig reversibel. Patienten mit schwerem Asthma verursachen aufgrund ihrer häufigen Krankenstände und Spitalsaufenthalte hohe Kosten. Obwohl die neuen Biologicals kostspielig sind, ist doch unter dem Strich aufgrund der besseren Asthmakontrolle eine Kostenersparnis für die Krankenkassen zu erwarten.

Bei allergischem Asthma steht optional die Anti-IgE-Therapie zur Verfügung [16]. Systemische Steroide sind mitunter während Exazerbationen indiziert, aber auch bei der Behandlung von eosinophilem Asthma. Gerade bei diesen schweren Verlaufsformen hat sich eine Änderung in der GINA-Guideline ergeben, da bei Stufe 5 dem anti-IgE der Vorzug gegeben werden soll. Dies ist aber nur dann sinnvoll, wenn es sich um allergisches und nicht eosinophiles Asthma handelt. Rezente Daten geben allerdings Hinweise, dass Omalizumab auch bei schwerem, nicht allergischem Asthma bronchiale mitunter eine Therapieoption darstellen könnte [17–19].

Für eosinophiles Asthma ist ab sofort der monoklonale Antikörper Mepolizumab (anti-IL-5, Nucala™) verfügbar, der einmal monatlich subkutan appliziert wird. Mepolizumab führte zu einer deutlichen Reduktion der Asthmaexazerbationen [20–23]. Andere Anti-IL-5-Antikörper (Reslizumab) und ein Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper (Benralizumab) sind in Vorbereitung [24–26]. Dupilumab, ein Anti-IL-4/Anti-IL-13-Antikörper zeigte bei schwerem Asthma bronchiale einen bemerkenswerten Therapieerfolg, insbesondere in der signifikanten Reduktion der Asthmaexazerbationen [26]. Dupilumab scheint aber auch für atopische Dermatitis [27] und chronische Sinusitis mit Polyposis nasi ausgezeichnet geeignet zu sein [28].

Eine weitere mögliche Therapie von TH-2-gesteuertem Asthma bronchiale wären die Anti-IL-13-Antikörper Lebrikizumab, Tralokinumab und andere [29–33]. Lebrikizumab zeigte nur bei Periostin-positiven Patienten (Periostinspiegel > 50 ng/ml) seine Wirksamkeit [34, 35]. Somit existiert ein Biomarker für das mögliche Ansprechen auf die Lebrikizumab-Therapie (= „targeted therapy“). Lebrikizumab wird voraussichtlich Ende 2017 auf den österreichischen Markt kommen.

Das thymische stromale Lymphopoietin (TSLP) ist ein Zytokin, welches die allergische Entzündungsreaktion stimuliert. Klinische Versuche mit einem monoklonalen Antikörper konnten die allergenbedingte Bronchokonstriktion und Inflammation reduzieren [36].

Einen Überblick über mögliche und geplante Therapieoptionen und deren wahrscheinliches Einsatzgebiet gibt Tabelle 4. Unerlässlich ist die korrekte Diagnostik bei schwerem oder nicht therapierbarem Asthma. Vorrangig ist die unter Umständen trickreiche Evaluierung der Compliance und der therapieschwächenden Rauchgewohnheiten. Sodann müssen differentialdiagnostisch COPD, Alpha-1-Antitrypsinmangel, kardiale Erkrankungen, Reflux, „vocal cord dysfunction“, organische Dysfunktionen oder psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

■ Asthma und Schwangerschaft

Asthma bronchiale sollte auch in der Schwangerschaft entsprechend der GINA-Guidelines behandelt werden. Selbiges gilt für die allergische Rhinitis (ARIA-Guidelines). Asthmaexazerbationen sind tunlichst zu vermeiden. Die inhalative Therapie birgt wahrscheinlich kein erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind [37–39]. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über das FDA-Rating bezüglich Bedenklichkeit/ Teratogenität der Medikation während der Schwangerschaft [39].

Das inhalative Steroid Budesonid ist FDA-Klasse B gereiht, für inhalative Beta-2-Mimetika existieren für Salbutamol die meisten Daten. Aktuelle Informationen finden sich auch auf der Homepage www.embryotox.de der Charité Berlin.

Behandlungsindikation und Aufklärungspflicht

Aufgrund der Häufigkeit von allergischen Erkrankungen ist die antiallergische bzw. antiasthmatische Therapie eine der häufigsten Indikationen zur Medikamentengabe während der Schwangerschaft. Nach strenger Indikationsstellung können Asthma bronchiale und inhalative Allergien weitgehend risikofrei behandelt werden. Schwangere müssen von ihren behandelnden Ärzten über die Notwendigkeit einer suffizienten Therapie aufgeklärt werden.

■ Asthma bronchiale bei älteren Patienten

Asthma bronchiale kann auch bei alten Menschen auftreten, wobei die Sterblichkeit bei Senioren über 65 Jahren um ein Vierfaches höher ist als bei 5- bis 65jährigen Asthmatikern [40–42]. Asthma bronchiale präsentiert sich bei älteren Menschen anders und die Atemnot wird weit weniger empfunden wird als bei jungen Menschen. Auch allergische Erkrankungen und Neusensibilisierungen können bei Senioren auftreten. COPD kann bei Senioren parallel zu Asthma bronchiale auftreten [43, 44]. Bei postmenopausalen Frauen kann eine östrogenhaltige Hormonersatztherapie Einfluss auf die Entwicklung von Asthma bronchiale haben [45, 46].

In der Differentialdiagnose müssen mögliche Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, gastroösophagealer Reflux oder das Schlafapnoesyndrom berücksichtigt werden. Die inhalative Medikation wird mit steigendem Alter zunehmend problematisch, da alte Menschen mit dem Handling der Inhalatoren überfordert sind und/oder die Inhalation aufgrund mangelnder Koordination nicht schaffen. Hilfreich ist hier die Verwendung von Vorschaltkammern und die regelmäßige Schulung der Inhalationstechnik.

Asthma bronchiale und Demenz

Die chronische Inflamationsreaktion verbindet Asthma bronchiale und Demenz vom Alzheimer-Typ. Asthma bronchiale schützt nicht vor Demenz, da sich bei Asthmatikern, aber auch bei COPD-Patienten ein zirka doppelt so hohes Demenzrisiko als bei Kontrollpersonen fand [47, 48]. Als Ursachen könnte Hypoxie, Hyperkapnie, Rauchen, Schlafstörungen, Depressionen, eingeschränkte Lungenfunktion, Bewegungsmangel oder chronische Inflammation im Sinne einer „systemic inflammation“ genannt werden. Inwieweit eine chronische Therapie mit Steroiden zu Demenz führt, muss offen bleiben, es werden aber steroidinduzierte Demenzen beschrieben, z. B. im Rahmen eines Morbus Cushing. Eine gute Asthmakontrolle geht allerdings mit einer geringeren Demenzrate einher [49].

Neben anderen Inflamationskaskaden scheinen Leukotriene eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie von Morbus Alzheimer zu spielen. So konnte sowohl bei Nagern als auch beim Menschen eine erhöhte Aktivität von 5-Lipoxygenase im Hippocampus und im Gyrus dentatus gefunden werden. 5-Lipoxygenase erhöht die Leukotriensynthese im ZNS.

Daher könnte dem Leukotrienantagonisten Montelukast eine zentrale Rolle in der Alzheimertherapie zukommen. In einem Mausexperiment konnte gezeigt werden, dass die Neuroinflammation durch Gabe von Montelukast signifikant gesenkt werden konnte. Zusätzlich wurde die Apoptose der Nervenzellen gebremst. Klinisch zeigten die mit Montelukast behandelten Mäuse eine deutlich verbesserte Lern- und Gedächtnisleistung im „Morris water maze“ [50].

Eine Salzburger Forschergruppe um Professor Aigner [51, 52] hat das Montelukastexperiment mit Ratten durchgeführt und konnte ähnlich gute Resultate für Lern-/Gedächtnisleistung im „Morris water maze“ finden. Weiters wurden ZNS-Veränderungen unter Montelukastgabe erforscht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Montelukast die Neurogenese bei alten Ratten vor allem im Gyrus dentatus anregt.

■ Relevanz für die Praxis

- Asthma bronchiale ist eine heterogene, multifaktorielle, chronisch inflammatorische Erkrankung der Bronchien.
- Die Basis der Asthmathherapie beruht auf der Inflammationskontrolle.
- Das Therapieziel ist optimale Asthmakontrolle mit maximaler Beschwerdefreiheit und Lebensqualität.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Buhl R. Asthma bronchiale. In: Herth F et al. Handbuch Pneumologie 2015/2016. MedPublico GmbH.
- Wantke F. Asthma bronchiale bei Erwachsenen – Diagnostik und Therapie. Wien Klin Wochenschr Educ 2011; 1–20.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 368: 804–13.
- Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. Nat Med 2013; 19: 977–9.
- Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 388–94.
- Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. Nat Rev Immunol 2015; 15: 57–65.
- Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, McCormack et al. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 187–92.
- Braido F, Brusselle G, Ingrassia E, Nicolini G, et al; LIAISON study group. International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control in European adult patients—the LIAISON study protocol. BMC Pulm Med 2013; 13: 18.
- Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. JAMA 2012; 308: 987–97.
- Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010; 363: 1715–26.
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. Allergo J Int 2014; 23: 282–319.
- Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2013; 43: 1157–70.
- Boulet LP, O'Byrne B. Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. N Engl J Med 2015; 372: 641–8.
- Wantke F. Bedeutung der Allergien für die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion bei Sportlern mit Asthma. Atemweg Lungenerkr 2016; in press.
- Norlander K, Christensen PM, Maat RC, Halvorsen T, et al. Comparison between two assessment methods for exercise-induced laryngeal obstructions. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273: 425–30.
- Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014; 13: CD003559.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 110–6.

18. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of Omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, non-atopic asthma. *Chest* 2013; 144: 411–9.
19. de Llano LP, Vennema Mdel C, Álvarez FJ, Medina JF, et al; Spanish Registry. et al. Effects of Omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish Multicenter Registry. *J Asthma* 2013; 50: 296–301.
20. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–9.
21. Ortega HG, Liu M, Pavord ID, Brusselle GG, et al; SRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198–207.
22. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, et al; SRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–97.
23. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD010834.
24. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, et al; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125–32.
25. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 113–8.
26. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879–90.
26. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455–66.
27. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130–9.
28. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 469v79.
29. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblatt P, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomized placebo-controlled studies. *Thorax* 2015; 70: 748–56.
30. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013; 41: 330–8.
31. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, O'Byrne PM, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 692–701.
32. De Boever EH, Ashman C, Cahn AP, Locantore NW, et al. Efficacy and safety of an anti-IL-13 mAb in patients with severe asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 989–96.
33. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Fitzgerald JM, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1007–14.
34. Agrawal S, Townley RG. Role of periostin, FENO, IL-13, lebrikizumab, other IL-13 antagonist and dual IL-4/IL-13 antagonist in asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 165–81.
35. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, Matsu-moto H, et al. Roles of Periostin in Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 949–56.
36. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370: 2102–10.
37. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of Pregnancy on Maternal Asthma Symptoms and Medication Use. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 559–67.
38. Schatz M, Dombrowski MP. Asthma in Pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360: 1862–9.
39. Yawn B, Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20: 289–98.
40. Stupka E, deShazo RD. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med* 2009; 122: 6–11.
41. deShazo RD, Stupka JE. Asthma in US seniors: Part 2. Treatment. Seeing through the glass darkly. *Am J Med* 2009; 122: 109–13.
42. Busse PJ. Allergic Respiratory Disease in the Elderly. *Am J Med* 2007; 120: 498–502.
43. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013; 8: e62985.
44. Sano H, Iwanaga T, Nishiyama O, Sano A, et al. Characteristics of phenotypes of elderly patients with asthma. *Allergol Int* 2016; 65: 204–9.
45. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, Somers SC, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 379–86.
46. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2010; 65: 292–7.
47. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 549–55.
48. Chen MH, Li CT, Tsai CF, Lin WC, et al. Risk of dementia among patients with asthma: a nationwide longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 10: 763–7.
49. Bozek A, Jarzab J. Improved activity and mental function related to proper antiasthmatic treatment in elderly patients with Alzheimer's disease. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 341–5.
50. Lai J, Hua M, Wang H, Hua M, et al. Montelukast targeting the cysteinyl leukotriene receptor-1 ameliorates Ab1-42-induced memory impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in mice. *Neuropharmacology* 2014; 79: 707–14.
51. Huber Ch, Marschallinger J, Tempfer H, Furtner T, et al. Inhibition of Leukotriene Receptors Boosts Neural Progenitor Proliferation. *Cell Physiol Biochem* 2011; 28: 793–804.
52. Marschallinger J, Schäffner I, Klein B, Gelfert R, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat Commun* 2015; 6: 8466. (doi: 10.1038/ncomms9466)

Asthma und kindliches Giemen

J. Riedler

Kurzfassung: Asthma bronchiale zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit einer Prävalenz von rund 10 % in den deutschsprachigen Ländern. Typische Symptome sind pfeifende/giemende Atemgeräusche, Enge im Brustkorb und Atemnot. Die Diagnose ist klinisch, der wichtigste objektive Parameter ist der Nachweis der reversiblen Atemwegsobstruktion. Neben der medikamentösen Therapie ist das nichtmedikamentöse Management mit Allergenkarrenz, Therapieadhärenzüberprüfung, Vermittlung der richtigen Inhalations-

technik und umfassende strukturierte Patientenschulung von großer Bedeutung.

Schlüsselwörter: Asthma bronchiale, obstruktive Bronchitis, giemende Atemgeräusche, Kinder

Abstract: Asthma and childhood wheeze. Asthma is one of the most common chronic diseases in childhood with a prevalence of about 10% in the German speaking countries. Typical symptoms are wheezing, narrow chest, dysp-

noea and dry cough. The diagnosis is clinical, the most important objective parameter is proof of airway obstruction. National and international guidelines standardize treatment. Main pillars of management are anti-inflammatory drugs, beta-2-agonist, educational programs and in selected cases allergen immunotherapy. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 20–4.**

Keywords: Asthma, children, wheezing, airway obstruction

■ Was ist Giemen und wann giemt ein Kind?

Giemen umschreibt ein kontinuierliches, hochfrequentes musikalisches Atemgeräusch, das vor allem im Exspirium gehört werden kann und zu den trockenen Atemnebengeräuschen zählt. Es ist ein häufig auftretendes Symptom bei Kindern und entsteht durch Oszillationen in verengten mittleren und kleineren Atemwegen, manchmal auch durch lokale Verengung eines Hauptbronchus oder der distalen Trachea.

Der Klangcharakter dieses Geräusches kann Hinweise auf die Lokalisation der Verengung geben. Während das typische „wheezing“ als polyphonisches Geräusch mit vielen unterschiedlichen Tönen aus der Peripherie stammt, imponiert eine Verengung eines zentralen Abschnittes (Hauptbronchus) monophonisch oder bei noch weiter zentral liegender Lokalisation (distale Trachea) als expiratorischer Stridor. So bewirkt z. B. eine Erdnussaspiration bei einem Kleinkind meist ein einseitiges monophonisches Geräusch, da die Nuss üblicherweise im Hauptbronchus steckt. Dies ist vor allem zur Abgrenzung gegenüber einer obstruktiven Bronchitis oder eines Asthmaanfalles wichtig.

Da der Atemfluss in den kleinen und kleinsten Atemwegen zu gering und der Gesamtquerschnitt im Verhältnis zu den zentralen Atemwegen groß ist, ist anzunehmen, dass das hörbare Giemen, Pfeifen und Brummen durch dynamische Kompression der großen Atemwege entsteht [1].

■ Hauptursachen für Giemen

Tabelle 1 zeigt die häufigsten Ursachen von kindlichem Giemen.

Aus der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Schwarzach/Pongau

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler, FERS, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin (Leiter: Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler), A-5620 Schwarzach, Kardinal-Schwarzenbergstraße 2–6, E-mail: Josef.Riedler@kh-schwarzach.at

■ Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. In Österreich liegt die Häufigkeit bei 10 % [2]. Der Großteil der Kinder mit Asthma bronchiale hat ein leicht- bis mittelgradig schweres Asthma. Bei rund 4 bis 5 % liegt jedoch ein schwieriges, d.h. entweder ein nicht einfach zu behandelndes oder ein primär therapieresistentes Asthma vor [2, 3].

Die Hälfte aller Kinder zeigt bis zum Alter von 6 Jahren gelegentliche oder häufigere pfeifende, giemende Atemgeräusche („wheezing“). Bei über 20 % dieser Kinder sind die Symptome jedoch bis zum Schulalter verschwunden und rund die Hälfte der übergebliebenen 30 % mit rekurrenden obstruktiven Bronchitiden entwickelt ein Asthmaproblem bis ins Erwachsenenalter [4, 5].

Der asthmaprädiktive Index erfasst Risikofaktoren bei Kleinkindern mit mehr als 4 „wheezing“-Episoden für die Entwicklung eines späteren Asthmas. Diese Faktoren sind ein Asthma bei den Eltern, eine bestehende atopische Dermatitis und die allergische Sensibilisierung gegen mehr als ein Aeroallergen. Die allergische Sensibilisierung gegen Milch, Ei und Nuss so-

Tabelle 1: Häufige Ursachen für Giemen beim Kind und Jugendlichen

	Klein-kind	Schul-kind	Jugend-licher
Asthma bronchiale	X	X	X
Obstruktive Bronchitis	X		
Fremdkörperaspiration	X		
Tracheo-Bronchomalazie	X	X	
Angeborener Herzfehler	X	X	
Gefäßmalformation (z. B. Pulmonalisschlinge)	X	X	
Cystische Fibrose	X	X	X
Tuberkulose	X	X	X
Gastroösophagealer Reflux	X	X	
Bronchopulmonale Dysplasie	X	X	
Immundefekt	X	X	X
Primäre Ziliendyskinesie	X	X	X

wie das Giemen unabhängig von Erkältungen und eine Bluteosinophilie über 4 % sind zusätzliche Risiko-Minorkriterien [6].

Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik

Dem Entstehen von Asthma bronchiale beim Kind liegen komplexe Gen-Umwelt-Entwicklungsinteraktionen zugrunde. Veränderte Umweltfaktoren werden als Hauptursache für die starke Zunahme des Asthmas in den letzten Dezennien angesehen. Zu diesen – zum Teil epigenetisch wirkenden – Umweltfaktoren, die mit der genetischen Suszeptibilität Interaktionen eingehen, zählen die Entwicklung von Kleinfamilien und die Urbanisation, eine veränderte Ernährung und verbesserte hygienische Verhältnisse.

Eine besonders gut untersuchte und weitgehend verifizierte Hypothese für die Erklärung der Zunahme von Asthma ist die „Hygienehypothese“, die besagt, dass in vielen Industrieländern die frühe Stimulation des kindlichen Immunsystems durch Infektionen und Kontakt zu unterschiedlichen Mikroben verloren gegangen ist, wodurch es zum Auftreten von überschießenden Reaktionen auf natürlich in der Umwelt vorkommende Antigene oder Allergene kommt. Ein besonders geeignetes Modell für diese Hypothese ist das „Bauernhofmodell“, bei dem gezeigt werden konnte, dass Kinder sehr früh in ihrem Leben durch intensiven Kontakt zu mehreren unterschiedlichen Stalltieren und durch den Konsum nicht pasteurisierter Bauernmilch einen Schutz vor der Entstehung späterer allergischer Erkrankungen bzw. des Asthmas erhalten [7].

Asthma ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege mit Beteiligung unterschiedlicher Zellen und zellulärer Elemente. Diese chronische Entzündung führt zu rekurrenden Episoden von pfeifenden und giemenden Atemwegsgeräuschen, Atemnot, Enge in der Brust und Husten. Üblicherweise sind diese Episoden mit einer variablen Atemwegsobstruktion verbunden, die meist spontan oder nach Medikamentengabe reversibel ist.

Diagnose und Therapie

Zur Diagnosefindung sollten die Fragen der Tabelle 2 gestellt werden. Je mehr positive Antworten auf diese Fragen vorliegen, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit einer Asthmad Diagnose.

Der wichtigste objektive Test zum Nachweis einer reversiblen obstruktiven Ventilationsstörung ist die Lungenfunktionsmessung. Die Reversibilität ist definiert als Anstieg der 1-Sekunden-Kapazität (FEV₁) um mehr als 12 % nach Inhalation eines ausreichend dosierten Beta-II-Mimetikums (z. B. Salbutamol 200 bis 400 µg) oder nach einer 4-wöchigen inhalativen Steroidtherapie.

Tabelle 2: Hilfreiche Fragen in der Differenzialdiagnose des Giemens beim Kind

Seit wann und wie oft hat das Kind pfeifende / keuchende / ziehende Atemgeräusche?
Hat das Kind nächtlichen oder frühmorgendlichen Husten, unabhängig von Erkältungskrankheiten?
Wacht das Kind in der Nacht wegen erschwelter Atmung oder Husten auf?
Besteht eine familiäre Anamnese von allergischen Erkrankungen und / oder Asthma bronchiale?
Besteht / bestand beim Kind eine atopische Dermatitis?
Bestehen Beschwerden während einer bestimmten Jahreszeit?
Leidet das Kind unter Husten oder pfeifenden / keuchenden / ziehenden Atemgeräuschen nach oder bei körperlicher Belastung?
Bestehen Beschwerden in Bezug auf Augen oder Nase bzw. Atemwege nach Kontakt mit Haustieren oder Pollen?
Besteht ein chronischer Schnupfen oder ist die Nasenatmung häufig behindert?

Kann keine Atemwegsobstruktion und damit auch keine Reversibilität nachgewiesen werden und besteht Unklarheit in der Diagnose, sollen weitere objektive Parameter erfasst werden. Dazu zählen die Messung der bronchialen Hyperreagibilität mittels direkter oder indirekter bronchialer Provokationsmethoden sowie der Atemwegsinfektion mittels NO-Messung in der Ausatemluft oder Erfassung der eosinophilen Zellen im induzierten Sputum. Eine Allergiediagnostik mittels Haut-PRICK-Test oder ELISA-Untersuchungen im Serum, ev. unter Einschluss einer molekularen Komponentendiagnostik, ergänzt die Abklärung [8].

Differenzialdiagnose

Wenn ein einseitiger Auskultationsbefund, ein produktiver Husten, eine Dystrophie, eine Zyanose, eine restriktive Ventilationsstörung oder ein mangelnder Therapieerfolg auftreten, muss an eine Alternativ-Diagnose (siehe Tab. 1) gedacht werden und es sollten weitere Untersuchungen wie eine Röntgen-Thoraxaufnahme, eine Echokardiographie, eine Untersuchung des Immunsystems, ein Schweißtest, eine Diagnostik der Zilienfunktion oder eine Endoskopie erfolgen.

■ Therapie

Für die Auswahl der ersten medikamentösen Therapie nach Diagnosestellung ist die Erfassung des Schweregrades des unbehandelten Asthma bronchiale nützlich (Tab. 3) [9]. Bei Asthma bzw. obstruktiven Bronchitiden mit seltenen Episoden (seltener als alle 6 Wochen) reicht eine Beta-II-Mimetika-Therapie bei Bedarf aus. Diese wird im Schulalter bevorzugt mittels Pulverinhalation oder Dosieraerosolen (am besten mit Vorschaltkammer), im Vorschulalter ausschließlich

Tabelle 3: Schweregrade des unbehandelten Asthma bronchiale

Schweregrad	Symptome	Lungenfunktion	Therapie
Selten episodisches Asthma	Episoden seltener als alle 6 Wochen	Normal	Beta-II-Mimetikum bei Bedarf
Häufig episodisches Asthma	Episoden häufiger als alle 6 Wochen	Normal oder obstruktiv	Antiinflammatorische Therapie plus Beta-II-Mimetikum bei Bedarf
Persistierendes Asthma	Dauernde Beschwerden	Obstruktiv	Antiinflammatorische Therapie plus Beta-II-Mimetikum bei Bedarf

mittels Dosieraerosolen und geeigneten Vorschaltkammern durchgeführt.

Antiinflammatorische Therapie im Vorschulalter

Liegen beim Vorschulkind mit kleinkindlichem Asthma / rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden häufig frequente oder

gar persistierende Symptome vor, ist zusätzlich zur Bedarfstherapie mittels Beta-II-Mimetika eine antiinflammatorische Langzeittherapie notwendig. Diese Form der obstruktiven Bronchitiden entspricht einem „multitrigger wheeze“ und ist meist mit Atopie assoziiert [10]. Die meisten Leitlinien sowie ein systematischer Review mit Metaanalyse [11] empfehlen

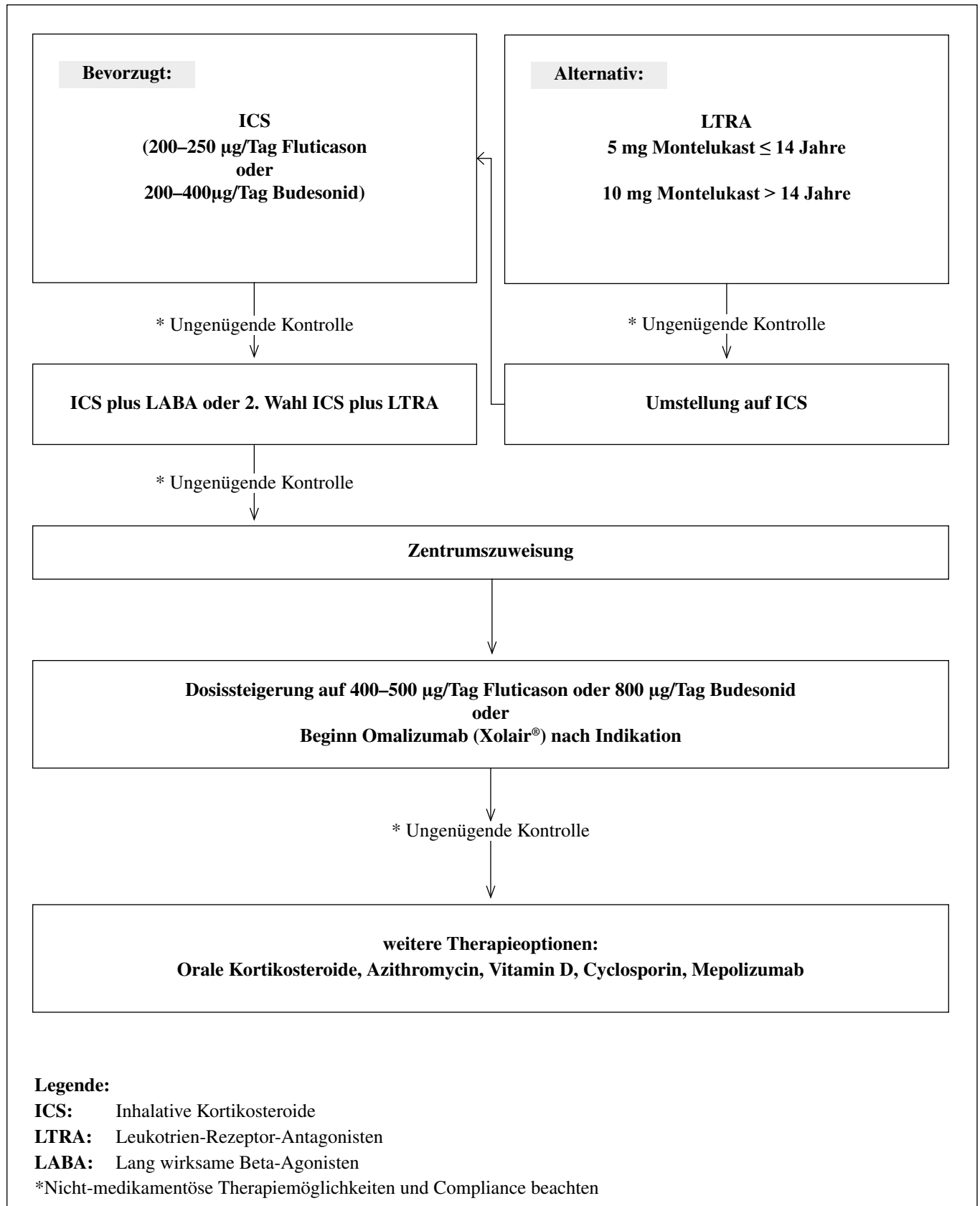


Abbildung 1: Stufenplan für die antiinflammatorische Asthmatherapie (modifiziert nach [8])

Tabelle 4: Grade der Asthmakontrolle

	Kontrolliert (Alles trifft zu)	Teilweise kontrolliert (Mind. eines trifft zu)	Nicht kontrolliert (Mind. eines trifft zu)
Tagessymptome	Keine, gering od. selten	Bis 2× pro Woche	Mehr als 2× pro Woche
Aktivitätseinschränkungen	Keine, gering od. selten	Bis 2× pro Woche	Mehr als 2× pro Woche
Nächtl. Symptome, Aufwachen	Keine	Gering od. selten	Mehr als 1× pro Monat
Notwendigkeit für Notfallmedikament	Keine, gelegentlich oder vor Anstrengung	Bis 2× pro Woche	Mehr als 2× pro Woche
Lungenfunktion	Normal	Geringgradig eingeschränkt, vor allem auch in Bezug auf den persönlichen Bestwert	Mittelgradig bis schwer eingeschränkt, vor allem auch in Bezug auf den persönlichen Bestwert

dazu inhalative Kortikosteroide (ICS) für zumindest mehrere Monate. Die Gefahr einer irreversiblen Reduktion der Körpergröße um durchschnittlich 1,2 cm [12] sowie einer Störung des Alveolenwachstums ist bei höheren Steroiddosen gegeben. Daher muss die Indikation für die antiinflammatorische Langzeittherapie mit ICS im Kleinkindesalter besonders streng gestellt und potenzielle Nebenwirkungen durch ein entsprechend geeignetes Monitoring erfasst werden.

Bei viral bedingten, höherfrequenten, obstruktiven Bronchitiden des Kleinkindes, mit Symptombfreiheit zwischen den Episoden und fehlenden anderen Auslösern (also keinem „multitrigger wheeze“), wird zusätzlich zur Akuttherapie mit einem Beta-II-Mimetikum ein Leukotrien-Rezeptorantagonist (LTRA) oder ein ICS als langzeitantiinflammatorische Therapie empfohlen [10]. Für keine der Langzeittherapien des kleinkindlichen Asthmas bzw. der rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden konnte ein nachhaltiger präventiver Einfluss auf die spätere Asthmaentwicklung gezeigt werden [13].

Antiinflammatorische Therapie im Schulalter und bei Jugendlichen (Abb. 1)

Für die meisten Kinder mit Asthma bronchiale im Schulalter wird ein ICS als antiinflammatorische Therapie am erfolgversprechendsten sein. Prinzipiell soll mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Allen Leitlinien ist gleich, dass die Therapie nach dem Grad der Asthmakontrolle intensiviert bzw. reduziert wird (Tab. 4).

Aufgrund berichteter fataler Zwischenfälle unter der Einnahme von langwirksamen Beta-II-Mimetika (LABA) wurde die Sicherheit dieser Präparate auch bei Kindern und Jugendlichen sehr gründlich untersucht [14]. Generell gilt, dass LABA nicht als Langzeitmonotherapie gegeben werden sollen. In Kombination mit Steroiden scheint die gefürchtete Tachyphylaxie und damit die Gefahr für nicht beherrschbare Asthmaanfälle geringer zu sein. In einer Cochrane-Analyse wurden 21 hoch qualitative Studien mit 7474 Kindern zwischen 4 und 17 Jahren zur Sicherheit der LABA evaluiert. Formoterol- und Salmeterol-ICS-Kombinationspräparate zeigten dabei keine signifikante Erhöhung des Risikos für fatale Asthmazwischenfälle. Die Autoren schlussfolgern jedoch, dass sie nicht wissen, ob eine regelmäßige Inhalation von LABA in Kombination mit ICS das Risiko, an einem unbeherrschbaren Asthmaanfall zu sterben, verändert [14]. Deshalb und weil eine andere Cochrane-Analyse unter LABA + ICS keine Reduktion von Asthmaexazerbationen und Krankenhausaufnahmen im

Vergleich zu einer mittel- bis höher dosierten alleinigen ICS-Therapie feststellen konnte [15], sollte bei Therapieintensivierung des kindlichen Asthmas ein mittel dosiertes ICS ohne LABA bevorzugt werden [16].

Für Kinder und Jugendliche mit schwerem therapierefraktärem Asthma stehen mehrere Möglichkeiten der Therapieerweiterung zur Verfügung (Abb. 1). Dazu ist der Einsatz von monoklonalen Anti-IgE-Antikörpern (Omalizumab), ev. noch vor der Gabe oraler Kortikosteroide, in den Vordergrund gerückt [16].

Nichtmedikamentöses Management

Neben einer umfassenden Asthaschulung gehören dazu die Ausarbeitung eines schriftlichen Managementplans, die regelmäßige Erfassung der Medikamentenadhärenz und die Überprüfung der Inhalationstechnik. Eine Metaanalyse über 32 Studien zu Asthaschulungen für Kinder und Jugendliche zeigte einen klaren Benefit in Bezug auf Symptomkontrolle, Lebensqualität und Lungenfunktion für standardisierte Schulungsprogramme [17]. Für Kinder und Jugendliche mit problematischem Asthma oder Komorbiditäten wie Adipositas sollte ein Rehabilitationsverfahren überlegt werden.

Wird der klinische Verdacht einer Sofortallergie durch den Allergietest und bei Unklarheiten durch einen Provokationstest (z. B. nasale oder konjunktivale Hausstaubmilbenprovokation) bestätigt, kann eine subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT) zu einer Abnahme der Symptomatik, zu einer Verminderung der bronchialen Reagibilität und zu einer Medikamentenreduktion führen [18]. Auch für die sublinguale Immuntherapie (SLIT) konnte in den letzten Jahren eine Wirksamkeit bezüglich Asthma bronchiale sowohl bei gräser- als auch milbenallergischen Kindern und Jugendlichen gezeigt werden [19]. In vielen Fällen wird es sinnvoll sein, eine Allergenkarrenz in Form einer sekundären Prävention zu empfehlen, besonders bei klinischen Angaben über eine Verschlechterung der Asthasituation bei Tierkontakt, Pollen- oder Hausstaubmilbenbelastung.

■ Resüme und Zukunftsaspekte

Für den Großteil der Kinder mit Asthma bronchiale ist durch eine leitliniengemäße medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapie ein altersentsprechendes und komplikationsarmes Leben möglich. In der Zukunft wird man durch Bestimmung spezieller Biomarker noch individueller die verschiede-

nen Phänotypen / Endotypen des Asthma bronchiale erfassen und das Management darauf abstimmen können.

Eine personalisierte Asthmabetreuung umfasst nicht nur die geeignetere medikamentöse Therapie bestimmter Gruppen von Patienten mit definierten pathophysiologischen Merkmalen durch z. B. Anti IL-4 / Anti IL-13- (Pitrakinra) oder Anti IL-5- (Mepolizumab) Therapie, sondern auch die tatsächliche individuelle Betreuung, die auf die gegebene Lebenssituation des Patienten eingeht. Dazu zählt auch die Möglichkeit der Telemedizin und zusätzlicher stützender und fördernder biopsychosozialer Maßnahmen. Internetbasierte Schulungsmöglichkeiten und selbständige häusliche Lungenfunktionsüberprüfung (über die PEF-Messung hinausgehend) werden mehr und mehr an Bedeutung gewinnen.

Im Mittelpunkt wird die Stärkung und Selbstverantwortung des Patienten für seine Erkrankung stehen. Besonders wirkungsvoll könnte die Entwicklung einer Strategie zur frühkindlichen Immunmodulation im Sinn einer primären Prävention sein, um einen Rückgang dieser häufigsten chronischen Erkrankung im Kindesalter zu erzielen [20].

■ Interessenkonflikt

Chiesi: bezahlte Vorträge, Reiseunterstützung zu Kongressen; MSD: bezahlte Vorträge; Stallergen: Reiseunterstützung zu Kongressen; MEDA: bezahlte Vorträge; Firma Pari, MEDA, Chiesi und Forest: Sponsoring von nationalen Fortbildungsveranstaltungen

Literatur:

1. Riedler J. Dyspnoe und Tachypnoe. In: von Mutius E, Eber E, Gappa M, Frey U (Hrsg). Pädiatrische Pneumologie, Springer, Berlin, Heidelberg 2014; 867–73.
2. Eder W et al. Prävalenz und Schweregrad von Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis bei Salzburger Schulkindern. Wien Klin Wochenschr 1998; 110/19: 669–77.
3. Hamelmann E et al. Asthma bronchiale. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U (Hrsg). Pädiatrische Pneumologie, 3. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2014: 553–77.
4. Martinez FD et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133–8.
5. Sears MR et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003; 349: 1414–22.
6. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 157–61.
7. Riedler J et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. Lancet 2001; 358: 1129–33.
8. Riedler J. Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschrift Kinderheilkunde 2015; 163: 833–46.
9. Riedler J et al. Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 54–60.
10. Brand PL et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. Eur Respir J 2014; 43: 1172–7.
11. Castro-Rodriguez JA et al. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics 2009; 123: e519–e525.
12. Zhang L et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. Cochrane Database Syst Rev 2014; 8: CD009471.
13. Guilbert TW et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Eng J Med 2006; 354: 1985–97.
14. Cates CJ et al. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD010005.
15. Ducharme FM et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 4: CD005533.
16. GINA Report. 2015. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org
17. Wolf F et al. Educational interventions for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2008; 4: CD000326.
18. Abramson MJ et al. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 8: CD001186.
19. Pfarr O et al. Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J 2014; 23: 282–319.
20. Riedler J. Pediatric asthma - do we need more innovation for treatment? Pediatr Allerg Immunol 2014; 25: 19–20.



Urlaub mit Asthma & COPD

Was müssen Sie bei der Vorbereitung und Planung Ihres Urlaubs beachten?

Ihre Reiseplanung

ASTHMA

Bis zu **80%** der Erwachsenen mit Asthma haben auch Allergien*

Über Asthma

COPD

COPD betrifft **über 210 Millionen** Menschen weltweit*

Über COPD

Richtig Inhalieren

Ihre Reiseplanung

Warnzeichen

Peak Flow messen

Neue Informationsplattform für COPD- und Asthmapatienten: www.mehr-luft.at

10.000 Liter Luft strömen täglich durch unsere Lunge und sorgen für einen reibungslosen Stoffwechsel. Was aber passiert, wenn die Lunge erkrankt und nicht mehr ungehindert funktioniert? In Österreich sind rund 700.000 Personen von Asthma bronchiale bzw. COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) betroffen. Ihnen bleibt im wahrsten Sinne die Luft weg. Kurzatmigkeit, Atemnot und Einschränkungen bei täglichen Handlungsabläufen beschneiden berufliche und private Aktivitäten sowie die sozialen Kontakte des Betroffenen.

Informationslücken füllen

Um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, hat Chiesi Austria die Plattform „www.mehr-luft.at“ ins Leben gerufen. Die Website klärt über die verschiedenen Krankheitsbilder auf, zeigt Betroffenen Möglichkeiten auf, wie das Atmen wieder leichter fällt und informiert Angehörige, wie sie helfen können. Chiesi Austria möchte Informationslücken in diesem Bereich füllen; denn Aufklärung und nicht direktive Beratung in der Lebensführung sind hier hilfreich.

Lungensport, Erste Hilfe und Alltagstipps

Auf der Webseite www.mehr-luft.at erhalten Sie Informationen über die Funktionsweise der Lunge und Beschreibungen der Krankheitsbilder. Ein Schwerpunkt dieser Plattform liegt aber auch darin, über die richtige Atemtechnik und Inhalatoranwendung zu informieren. Ernährungsfragen werden ebenso behandelt wie Unterstützungsmöglichkeiten bei Selbsthilfegruppen und Rehabilitation, Entspannungsübungen, die richtige Reiseplanung sowie Mobilität im Alltag. Eines ist uns wichtig: Information kann keinen Arzt ersetzen.

Was Angehörige tun können

Nicht nur Patientenaufklärung und -unterstützung steht im Fokus, auch die Angehörigen, die nicht minder belastet sind, werden umfangreich informiert. Sie erfahren, wie sie auch als Pflegende den Erkrankten optimal unter die Arme greifen können aber gleichzeitig auch Einiges darüber, gut auf sich selbst zu achten.

Diagnostik und Therapie der allergischen Rhinitis

V. Niederberger-Leppin, K. Gangl

Kurzfassung: Die allergische Rhinitis ist eine sehr häufige Erkrankung. Wegen der Gefahr des Fortschreitens zu Asthma und wegen der Auswirkung der Erkrankung auf die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit in Beruf und Schule ist eine frühzeitige systematische Diagnosestellung essentiell, die üblicherweise aus Anamnese, Haut-Pricktest und Bestimmung des spezifischen IgEs besteht. Die Therapie baut auf den drei Säulen Allergenvermeidung – symptomatische Therapie – Immuntherapie auf. Hierbei gelingt es nur durch Immuntherapie, eine dauerhafte Änderung des Krankheitsbildes und ein Fortschreiten der Erkrankung zu Asthma in vielen Fällen zu verhindern.

Schlüsselwörter: Allergische Rhinitis, Allergie, Differentialdiagnose der allergischen Rhinitis, Therapie der allergischen Rhinitis, Immuntherapie

Abstract: Diagnostics and treatment of allergic rhinitis. Allergic rhinitis is a very common disease with a propensity to develop into allergic asthma, that can have a significant effect on quality of life and productivity at work or in school. Early diagnosis of allergic rhinitis is therefore essential. Routine diagnostic procedures typ-

ically include case history documentation, skin prick testing and measurement of specific IgE antibodies. The main treatment options for allergic rhinitis are allergen avoidance, symptomatic therapy and immunotherapy. Of these, only immunotherapy is able to persistently change the course of allergic disease and prevent the development of allergic asthma. *J Pneumologie* 2016; 4 (1): 26–9.

Keywords: Allergic rhinitis, allergy, differential diagnosis of allergic rhinitis, therapy of allergic rhinitis, allergen immunotherapy

■ Die allergische Rhinitis – eine sehr häufige Erkrankung

Von einer Allergie sind ca. 20% der österreichischen Bevölkerung betroffen, Erkrankungen dieses Formenkreises gehören damit zu den häufigsten überhaupt. Die häufigste Erkrankung des allergischen Formenkreises wiederum ist die allergische Rhinitis, die sich in Form von blockierter Nasenatmung, Hypersekretion der Nase, Niesattacken und dem sogenannten „postnasalen drip“, einer vermehrten Sekretbildung an der Rückseite des Gaumensegels, manifestiert [1]. Diese Symptome treten bei Allergien gegen Pollenallergene saisonal auf, wobei sich die Symptome bei schönem Wetter verstärken. Über die aktuelle und zu erwartende Pollenbelastung können sich Pollenallergiker über den Pollenwarndienst informieren; dieser hat in den letzten Jahren einige nützliche kostenlose Handy-Apps herausgebracht, mit denen aktuelle Informationen sehr einfach abgefragt werden können [2]. Die wichtigsten Allergene, die für die allergische Rhinitis in Österreich eine Rolle spielen, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Pollenallergiker, die nur gegen eine Art von Pollen sensibilisiert sind, haben meist nur einige Wochen lang Beschwerden. Bei Polyallergikern mit Sensibilisierung gegen mehrere Pollenarten gleichzeitig und bei Personen, die gegen Hausstaubmilben, Tierepithelien (Katze, Hund, Nagetiere) oder Schimmelpilze allergisch sind, kann eine chronische Allergie bestehen. Bei Patienten mit solchen persistierenden Allergiesymptomen steht oft die verlegte Nasenatmung im Vordergrund, obwohl auch hier Niesattacken und Hypersekretion eine Rolle spielen können.

Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei der allergischen Rhinitis nicht nur um eine „milde Befindlichkeitsstörung“ handelt, sondern dass Personen, die an ihr leiden, oft massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. So kommt es zu Schlafstörungen, schlechterer Leistungsfähigkeit im Berufs-

leben, Einschränkungen in der Freizeit und beim Sport sowie bei Schulkindern zu schlechteren Schulerfolgen [3].

Ein weiteres Problem der allergischen Rhinitis stellt die Möglichkeit eines Fortschreitens der Erkrankung dar: 40 % der Patienten, die diese Erkrankung haben, entwickeln in späterer Folge Asthma bronchiale. Diese Erkrankung der Atemwege, die ungefähr 5 % der erwachsenen österreichischen Bevölkerung und 10 % der Kinder betrifft, ist in 70 % der Fälle allergischer Genese. Praktisch immer geht dem Entstehen eines allergischen Asthmas eine allergische Rhinitis voraus [3].

■ Allergiediagnostik bei allergischer Rhinitis

Im Durchschnitt dauert es mehrere Jahre, bis bei neu aufgetretenen Allergien die richtige Diagnose gestellt wird. Es ist daher wichtig, bei entsprechender Symptomatik eine Allergie als mögliche Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen. Eine sehr wesentliche Rolle spielt bei der Diagnostik die richtig durchgeführte Anamnese, die üblicherweise von einer Hauttestdiagnostik und/oder Bestimmung des spezifischen IgEs gefolgt ist. Eine frühzeitige richtige Diagnose ist nicht nur wichtig, um die akuten Symptome zu lindern, sondern auch, um das Fortschreiten zu weiteren Erkrankungen durch rechtzeitige Therapie zu verhindern.

Anamnese

Bei der Allergieanamnese sollte die Art der Symptome, Expositionszusammenhänge, Zeitpunkt des Auftretens (tages- und jahreszeitliche Schwankungen), Berufsanamnese sowie eine Familienanamnese erhoben werden. Eine sorgfältig durchgeführte Anamnese gibt meist klare Hinweise auf die Auslöser. Wichtig ist, dass eine Allergie nur dann diagnostiziert werden kann, wenn auch eine entsprechende Anamnese vorhanden ist, d.h. rein positive Testergebnisse im Hauttest oder bei der IgE-Bestimmung ohne dazu passende Symptome werden als Sensibilisierung und nicht als Allergie bezeichnet.

Hauttest

Der Hauttest („skin prick test“) gibt rasch und kostengünstig Auskunft über auslösende Allergene; er ermöglicht eine

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: a.o. Univ.-Prof. Dr. Verena Niederberger-Leppin, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Allgemeines Krankenhaus Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: verena.niederberger@meduniwien.ac.at

sofortige gezielte Beratung und Therapie von Patienten. Dieser Test kann bei nahezu allen Patientengruppen inkl. Kleinkindern durchgeführt werden. Antihistaminika und Antidepressiva müssen vor der Durchführung abgesetzt werden, da sie das Ergebnis beeinflussen können [4].

IgE-Bestimmung

Die Messung spezifischer IgE-Antikörper im Blut wird meist zur Sicherung der Diagnose durchgeführt. Insbesondere bei fraglich positivem Hauttest-Ergebnis liefert die spezifische IgE-Bestimmung wichtige Hinweise. Zusätzlich ist die IgE-Bestimmung gegen eine Vielzahl von Allergenen möglich und nicht nur die Reaktion gegen Allergenextrakte, sondern auch gegen einzelne Allergenkomponenten kann untersucht werden. Diese Komponenten-diagnostik, eine moderne Form der *In-vitro*-Diagnostik, basiert auf definierten, meist rekombinanten Einzelmolekülen, mit deren Hilfe Informationen über die Relevanz von Allergenquellen gewonnen werden kann [5]. Im Kontext der allergischen Rhinitis spielt diese Form der Diagnostik insbesondere bei der Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie eine Rolle; andere wichtige Anwendungsgebiete sind die Nahrungsmittel- und die Insektengiftallergie. Eine kurze Darstellung von in Österreich wichtigen Allergenen findet sich in Tabelle 1.

Provokationstests

In Einzelfällen führt der dargestellte diagnostische Weg von Anamnese, Hauttestung und Messung spezifischer IgE-Antikörper nicht zur Klärung der Ursache für die Nasensymptome. In diesen Fällen kann eine nasale oder konjunktivale Provokation angezeigt sein. Da diese Untersuchungen direkt am betroffenen Effektororgan durchgeführt werden, bilden sie die tatsächliche Symptomatik von Patienten sehr gut ab. Da

Tabelle 1: Eigenschaften der wichtigsten, allergische Rhinitis verursachenden Allergene

	Belastungs-gipfel	Anteil Allergiker in Österreich*	Marker-allergene	Kreuzreagierende Panallergene
Birke	April	42 %	Bet v1	Bet v2 (Profilin), Bet v4 (Polcalcin)
Gräser	Mai / Juni	57 %	Phl p1 Phl p5	Phl p12 (Profilin) Phl p7 (Polcalcin)
Beifuß	August	22 %	Art v1	
Ragweed	Aug. / Sept.	11 %	Amb a1	
Esche	April	18 %	Ole e1	
Hausstaubmilbe	perennial	37 %	Der p1, Der p2 Der f1, Der f2	Der p10 (Tropomyosin) Kreuzreaktion mit Shrimps
Katze	–	33 %	Fel d1	Fel d2 (Serumalbumin)
Hund	–	16 %	Can f1, Can f2	Can f3 (Serumalbumin)
Alternaria	Juli–Oktober	8 %	Alt a1	

* Quelle: Dr. W. Hemmer, Floridsdorfer Allergiezentrum

es sich aber um aufwendige Untersuchungen handelt und die oben angeführten Tests meist bereits zu einer klaren Diagnose führen, werden Provokationen in Österreich nur selten durchgeführt.

■ Differentialdiagnosen der allergischen Rhinitis

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der allergischen Rhinitis sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Der einfache „Schnupfen“, eine Viruserkrankung der Nasenschleimhaut, stellt die häufigste Erkrankung des Menschen überhaupt dar. Rhinoviren sind mit ca. 50 % die häufigsten Auslöser der viralen Rhinitis. Die Symptome der allergischen und viralen Rhinitis ähneln einander, so dass insbesondere beim ersten Auftreten einer allergischen Rhinitis diese von Patienten häufig mit einem gewöhnlichen Virusinfekt (= „Schnupfen“) verwechselt wird. Derzeit gibt es weder praxistaugliche Diagnoseverfahren zur Identifikation des Auslösers einer viralen Rhinitis

Tabelle 2: Differentialdiagnosen der allergischen Rhinitis

	Charakteristika	Diagnostik	Therapie
Virale Rhinitis	häufigste Erkrankung meist kurze Dauer (ca. 1 Woche)	keine spezifische Diagnostik	Symptomatische Therapie (lokale α -Mimetika)
Adenoide	Kleinkindalter, Schnarchen chron. Mundatmung Häufig Mittelohrergüsse	Ohrmikroskopie Hörtest, evtl. Nasenendoskopie	Adenotomie lokale Glukokortikoide
Septumdeviation Nasenmuschelhypertrophie	meist einseitige Nasenatmungsbehinderung	Anteriore Rhinoskopie Nasenendoskopie	Septumoperation op. Nasenmuschelplastik
Chron. Sinusitis	Nasenatmungsbehinderung Druckgefühl Nasennebenhöhlen	Nasenendoskopie NNH-CT	funktionelle endoskopische NNH-Op (FESS)
Polyposis nasi	beidseits Nasenpolypen	Nasenendoskopie NNH-CT	lokale Glukokortikoide FESS mit Polypektomie
Polyposis nasi bei Aspirinintoleranz	Nasenpolypen, Verschlechterung der Nasensymptome u./o. Asthma bei NSAR-Gabe	Nasenendoskopie NNH-CT Provokationstestung	nasale Glukokortikoide adaptive Desaktivierung FESS mit Polypektomie
Vasomotorische Rhinitis	höheres Lebensalter, Hypersekretion im Vordergrund	keine spezifische Diagnostik	Ipratropiumbromid-Nasenspray

noch eine spezifische Therapie. Da die Erkrankung selbstlimitierend und von kurzer Dauer ist, stellt sich die Frage nach einer spezifischen Allergiediagnostik zur Differentialdiagnose meist erst bei langanhaltenden Beschwerden oder bei typisch saisonal bedingtem Auftreten von Symptomen.

Eine der häufigsten Ursachen für behinderte Nasenatmung, Schnarchen und vermehrten Sekretfluss aus der Nase im Kindesalter stellen vergrößerte Adenoide dar. Diese sind insbesondere in der Altersgruppe zwischen 2 und 6 Jahren sehr häufig. Oft atmen betroffene Kinder vermehrt durch den Mund mit potentiellen Folgen für die Ausbildung von Kiefer und Gebiss. Ein weiteres Problem stellen chronische oder rezidivierende Mittelohrergüsse („Seromukotympanon“) dar, die bei ausgeprägtem Auftreten zu Sprachentwicklungsverzögerungen führen können. Das Immungewebe, aus dem Adenoide aufgebaut sind, kann im Zusammenhang mit einer respiratorischen Allergie weiter anschwellen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit nasalen Steroiden bei Kindern mit Adenoiden zu einem Rückgang der Symptome wie auch der Größe des Adenoidgewebes führen kann. Langdauernde, therapieresistente, behinderte Nasenatmung, Schlafstörungen sowie Hörstörungen stellen letztlich eine Indikation zur operativen Entfernung der Adenoide dar, die gegebenenfalls mit einer Paukendrainage kombiniert wird.

Meist leicht von einer Allergie zu differenzieren sind anatomische Ursachen einer Nasenatmungsbehinderung, z. B. eine Septumverkrümmung oder Hypertrophie von Nasenmuscheln. Diese verursachen meist einseitige Probleme, die über Jahre gleichförmig bestehen. Bei ausreichendem Leidensdruck ist eine operative Sanierung mittels Septumplastik oder Muschelplastik in vielen Fällen möglich.

Häufig ist die Ursache für eine persistierende Nasenatmungsbehinderung bei Erwachsenen eine chronische Sinusitis. Viele Patienten klagen in diesem Fall auch über ein Druckgefühl der Nasennebenhöhlen. Eine chronische Entzündung der Schleimhaut, welche die Nasennebenhöhlen auskleidet, führt zu Gewebshypertrophie und zu behindertem Sekretabfluss, und dieses Geschehen setzt wieder einen erneuten Entzündungsreiz. Eine angeborene Verengung der natürlichen Öffnungen der Nasennebenhöhlen, welche zu einer Minderbelüftung führt, setzt diesen Prozess meist in Gang. Auch die Polyposis nasi, bei der Polypen aus den Nasennebenhöhlen in die Nasenhaupthöhle wachsen und den Sekretabfluss behindern, führt zu einem ähnlichen Beschwerdebild. Ein ursächlicher Zusammenhang der chronischen Entzündung bzw. der Polyposis mit einer allergischen Erkrankung des Patienten besteht nur selten. Neben der anterioren Rhinoskopie und einer endoskopischen Untersuchung ist zur Diagnose auch eine Computertomographie der Nasennebenhöhlen nötig. Behandelt wird die chronische Sinusitis durch einen endoskopischen operativen Eingriff (FESS = funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlen-Operation); insbesondere beim Vorliegen einer Polyposis nasi kann auch ein konservativer Therapieversuch mit lokal applizierten Glukokortikoiden erfolgreich sein.

In seltenen Fällen ist die Polyposis nasi mit einer Intoleranz gegenüber Aspirin und anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) vergesellschaftet; bei der Einnahme der genannt-

ten Medikamente kommt es zur Verschlechterung der Nasensymptome und teils schweren Asthmaanfällen. Dieser Symptomenkomplex wird als „Samter Triade“, „Morbus Widal“ oder AERD („aspirin exacerbated respiratory disease“) bezeichnet. Ergibt sich aus der Anamnese des Patienten ein diesbezüglicher Verdacht, kann zusätzlich zu Nasenendoskopie und NNH-CT eine Diagnose mittels Provokationstestung gesichert werden, die allerdings spezialisierten Zentren vorbehalten bleibt. Da hier nach einer operativen Sanierung der Polyposis mittels FESS häufig Rezidive auftreten, hat neben einer oralen oder topischen Therapie mit Glukokortikoiden auch die Desensibilisierung durch die regelmäßige Einnahme einer geringen Dosis Aspirin einen Stellenwert [6].

Schließlich kann bei älteren Patienten auch eine vasomotorische Rhinitis die Ursache für Beschwerden aufgrund einer unangenehmen verstärkten Sekretion der Nase sein. Hier lösen keine Allergene, sondern andere Reize wie z. B. Temperaturveränderungen die Symptome aus. Eine vasomotorische Rhinitis stellt eine Ausschlussdiagnose dar, zum Ausschluss eines allergischen Geschehens kann ein Allergietest nötig sein.

■ Allergische Rhinitis und Asthma bronchiale

Zwischen der allergischen Rhinitis und asthmatischen Beschwerden der Lunge besteht ein enger Zusammenhang. Patienten mit allergischer Rhinitis leiden häufiger an asthmatischen Beschwerden als Personen ohne allergische Rhinitis; inzwischen ist auch bekannt, dass die allergische Rhinitis einen Risikofaktor für die spätere Entwicklung von allergischem Asthma darstellt. Insbesondere bei Tierhaaren (Katze, Hund) sind die allergenen Partikel so klein, dass diese nicht nur in die Nasenhaupthöhle gelangen, sondern bis in die Bronchien vordringen und dort eine Entzündungsreaktion auslösen können.

Aber nicht nur das gemeinsame Allergen, auch die anatomische Nähe, das ähnliche, mit Zilien und schleimproduzierenden Zellen ausgestattete Epithel sowie die im Epithel von Nase und Lunge vorhandenen Entzündungszellen bewirken, dass eine allergische Entzündung in der Nase auch von entsprechenden Entzündungsreaktionen in der Lunge begleitet werden kann, welche vor allem anfänglich oft nur subklinisch vorliegen. Typischerweise schreitet die Erkrankung über die Jahre von einer ausschließlichen allergischen Rhinitis in der Nase zu einer klinisch sichtbaren Mitbeteiligung der Lunge fort, dies wird als Etagenwechsel bezeichnet. Umgekehrt leiden 50–80 % der allergischen Asthmatiker auch an einer allergischen Rhinitis. Schon eine konsequente Therapie der allergischen Rhinitis mit topischen Kortikosteroiden lindert auch allfällige bronchiale Beschwerden; insbesondere eine rechtzeitige Immuntherapie einer allergischen Rhinitis verhindert den Etagenwechsel.

■ Therapie der allergischen Rhinitis

Die derzeit gültigen ARIA-Guidelines aus 2008 teilen die allergische Rhinitis in intermittierend oder persistierend ein, letzteres wenn die Symptome öfter als 4 Tage pro Woche und über mehr als 4 Wochen pro Jahr bestehen. Beim Schweregrad der Erkrankung wird leicht und mäßig-schwer unterschieden,

wobei für diese Einteilung Faktoren wie Einschränkungen in Beruf oder Freizeit sowie die nächtliche Schlafqualität eine Rolle spielen [3, 7].

Medikamente, die für die Behandlung der allergischen Rhinitis eine Rolle spielen, finden sich in Tabelle 3. Die ARIA-Leitlinie 2008 sieht hierbei einen Stufenplan vor, wobei bei allen Formen der allergischen Rhinitis als erste therapeutische Maßnahme die Allergenvermeidung vorgesehen ist. Erfahrungsgemäß ist dies jedoch außer im Fall von Tierhaarallergie nicht ausreichend möglich. Erste medikamentöse Therapieoption sind laut Leitlinie nasale oder nicht-sedierende orale Antihistaminika, topische Kortikosteroide sowie Leukotrienantagonisten. Zusätzlich können vor allem bei Pollenallergien mit kurzer Blühperiode abschwellende Nasentropfen hilfreich sein [3, 7].

Die einzige therapeutische Maßnahme, die das Fortschreiten einer allergischen Erkrankung beeinflussen und die Entstehung von Asthma bei Rhinitis-Patienten verhindern kann, ist die spezifische Immuntherapie. Klassischerweise werden bei dieser Therapieform anfangs ansteigende, später über einen längeren Zeitraum (monatlich für 2–3 Jahre) gleichbleibende Dosen des auslösenden Allergens subkutan gespritzt. Mittlerweile sind abgewandelte Formen dieses Therapieschemas üblich, zum Beispiel prä-saisonale Formen, bei denen der Patient in den Monaten vor der entsprechenden Blühperiode eine begrenzte Anzahl von subkutanen Dosen des Allergens erhält, oder Sublingualpräparate, die über einen langen Zeitraum täglich angewendet werden. Indiziert werden kann diese Therapie ab zwei symptomatischen Saisonen bei mittlerem bis hohem Leidensdruck, wenn die symptomatische Therapie zur Symptombekämpfung nicht ausreicht. Voraussetzung für einen Therapiebeginn sind neben der passenden Anamnese auch ein positiver Hautpricktest sowie erhöhte spezifische IgE-Antikörper gegen das entsprechende Allergen.

Bei Risikokindern mit positiver Familienanamnese für Allergien oder atopische Dermatitis ist aus präventiver Sicht ein früher Therapiebeginn sinnvoll. In der inzwischen klassischen PAT-Studie „preventive allergy treatment“ wurden Kinder mit allergischer Rhinokonjunktivitis und leichtem Asthma bronchiale, die eine mehrjährige subkutane spezifischen Immuntherapie erhielten, untersucht. In der Therapiegruppe litt daraufhin ein signifikant geringerer Anteil der Kinder an Asthma bronchiale als in der Kontrollgruppe. Damit konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine frühzeitig angewandte Immuntherapie den Krankheitsverlauf dauerhaft positiv beeinflussen kann [8].

Tabelle 3: Präparate für die symptomatische Therapie der allergischen Rhinitis

	Juckreiz	Hypersekretion	Behinderte Nasenatmung	Kommentar / Nebenwirkung
Cromone	+	+	+ / –	geringe Wirkung, häufige Anwendung nötig
Orale Antihistaminika	+++	++	+ / –	Müdigkeit bei neuen Präparaten selten
Topische Antihistaminika	+++	++	+ / –	Hauptnebenwirkung: schlechter Geschmack
Topisches Ipratropiumbromid	–	+++	–	in Ö nicht als Monopräparat für die Nase erhältlich
Abschwellende Nasentropfen	–	–	+++	Rebound-Effekt, daher Anwendung nur über max. 10 Tage
Topische Kortikosteroide	+++	+++	++	geringe Nebenwirkungshäufigkeit (Trockenheit d. Nase, Epistaxis)
Antileukotriene	–	++	+	

Zusammenfassung

Die allergische Rhinitis ist eine sehr häufige Erkrankung, die durch Auswirkung auf Schlafqualität und Leistungsfähigkeit in Beruf und Freizeit in vielen Fällen deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. Deshalb und wegen des möglichen Fortschreitens zu allergischem Asthma ist eine frühzeitige Diagnosestellung und passende, ausreichende Therapie essentiell. Die Allergiediagnostik beinhaltet die Allergieanamnese, den Haut-Pricktest und die Bestimmung des spezifischen IgE. Die Therapie basiert auf den drei Säulen Allergenvermeidung, symptomatische Therapie, sowie Immuntherapie, wobei nur letztere Therapieform imstande ist, den Verlauf der Erkrankung dauerhaft positiv zu beeinflussen. Aus diesem Grund sollte eine spezifische Immuntherapie frühzeitig erwogen werden.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Resp J 2004; 24: 758–64.
- <https://www.pollenwarndienst.at>
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, et al. World Health Organization; GA(2) LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008; 63 (Suppl 86): 8–160.
- Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Allergo J 2010; 19: 402–15.
- Renz H, Biedermann T, Bufe A, Eberlein B, et al. In-vitro-Allergiediagnostik. Allergo J 2010; 19: 110–28.
- Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 773–86.
- Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. Allergy 2008; 63: 990–6.
- Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 251–6.

NEU-roderrnitis: Was ist neu, was ist bewährt?

R. Jarisch

Kurzfassung: Die Neurodermitis (atopische Dermatitis, AD) ist eine genetisch bedingte Erkrankung der Haut mit Neigung zu trockener Haut und Ekzemen und ist oft Vorläufer für Rhinitis, Asthma und Nahrungsmittelallergien. Die Prävalenz ist klimaabhängig und erreicht 25 % in Nordeuropa und nur 1 % an den Küsten Südeuropas. Luftfeuchtigkeit und Sonnenbestrahlung heilen bzw. verhindern das Auftreten. Grundlage der Erkrankung ist eine veränderte Hautbarriere und Immundysregulation. Das Fehlen von Filaggrinen führt zu einem Feuchtigkeitsverlust des Stratum corneum und zu einer Erhöhung des transepidermalen Wasserverlusts. Veränderungen der „innate immunity“ führen zu einer Reduktion der antimikrobiellen Peptide. Besiedelung der Haut mit den Superantigenen Staphylococcus aureus und Pityrosporum ovale führt zu einer Verschlechterung der Ekzeme. Statt Antibiotikagabe empfiehlt sich die Waschung der Haut mit „Stellisept med Waschlotion“, das von orthopädischen Chirurgen präoperativ eingesetzt wird. Neben Reinigung der Haut ist auch die Reinigung der Naseneingänge (besonders starke Besiedelung von S. aureus) wichtig.

Das Adhäsionsmolekül Claudin-1 ist hochsignifikant invers zu den Eosinophilen und dem Gesamt-IgE-Spiegel und kann zur Therapiekontrolle herangezogen werden. Claudin-1-Mangel erhöht das Risiko für das Auftreten viraler Erkrankungen der Haut wie Ekzema herpeticum und Mollusca contagiosa. IL-4 und IL-17 sind erhöht; IL-4-Antikörper können therapeutisch eingesetzt werden.

„First line“-Therapie sind tägliche Ölbäder (pH-5-Eucerin) und Cremes (Ultrasicc), die im Sauren gepuffert und pH stabilisiert sind. Bei Schüben sind Kortisonexterna „First line“-Therapie, ge-

folgt von Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus) salben zwei Mal wöchentlich. Die Vitamine B6, C und D sind therapeutisch wirksam.

Der Histaminspiegel ist in schweren Fällen erhöht. Histamin-Intoleranz findet sich in einer Subgruppe der Patienten. Da Histamin die Differenzierung der epidermalen Keratinozyten und die Funktion der Hautbarriere unterdrückt, ist die Gabe von Antihistaminika und eine histaminfreie Diät sinnvoll. Bei Hausstaubmilben- oder Pollenallergie mit Rhinitis und Asthma ist eine Allergen-Immuntherapie wirksam und indiziert. Therapieerfolge mit monoklonalen anti-IgE-Antikörpern (Omalizumab) konnten bei Patienten mit fehlender Filaggrin-Mutation gesehen werden.

In Summe ist die AD heute in der Hand des Dermatologen eine gut behandelbare Erkrankung mit Aussicht auf Spontanheilung.

Schlüsselwörter: Neurodermitis, Klima, Hautbarriere, Immundysregulation, Immuntherapie

Abstract: Atopic Dermatitis – what is new, what is proven? Atopic dermatitis (AD) is a genetically determined inflammatory skin disease with dry skin and eczema and often precedes rhinitis, asthma and food allergies. The prevalence is climate dependent and reaches 25 % in Northern Europe and less than 1 % on the coasts of Southern Europe. Humidity and UV-irradiation cures the disease or suppresses the appearance. The basis of AD is an altered skin barrier and immune dysregulation. Loss of filaggrins perpetuates water loss from the epidermis. Innate immunity abnormalities lead to a reduction of antimicrobial peptides. Colonization of the skin with the super antigens staphylococcus aureus and pity-

rosporum ovale deteriorates eczema. Instead of antibiotics washing the skin with “Stellisept med Waschlotion”, which is used by orthopedic surgeons, is recommended. Especially the nostrils have to be treated, since colonization with staphylococcus aureus there is high.

The adhesion molecule Claudin-1 is significantly inversely related to the eosinophils and total IgE level and determination of these may be used for therapy control. Deficiency of Claudin-1 increases the risk for viral infections like eczema herpeticum and mollusca contagiosa. IL-4 and IL-17 are increased; IL-4 antibodies may be used as therapy. First-line therapy is daily oilbaths (pH 5 Eucerin) and emollients (Ultrasicc) puffed in acid milieu and pH stabilized. In case of worsening of AD corticosteroids are first-line treatment, followed by calcineurin inhibitors (tacrolimus ointments, twice weekly). The vitamins B6, C and D are therapeutically effective.

The histamine level is increased in severe cases. Histamine intolerance is found in a subgroup of patients. Since histamine suppresses the differentiation of epidermal keratinocytes and function of the skin barrier, antihistamines and a histamine-free diet are helpful. In case of house dust or pollen allergy, allergen immunotherapy is helpful and indicated. Monoclonal anti-IgE antibodies (omalizumab) have been used successfully in patients with lack of filaggrin mutations.

In conclusion AD in the hands of dermatologists can be treated easily with a chance of spontaneous healing. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 30-3.**

Keywords: Atopic dermatitis, climate, skin barrier, immune dysregulation, immunotherapy

■ Einleitung

Die Neurodermitis wurde erstmals von Willan 1808, später von Hebra 1844 beschrieben. Brocq und Jacquet prägten 1891 den Begriff „disseminierte Neurodermitis“ und Besnier 1892 die Bezeichnung „Prurigo diathesique“. Die Erkrankung beschäftigt Ärzte also seit über 200 Jahren. Eine gute Übersicht findet sich in den Arbeiten von Boguniewicz [1] und Weidinger [2].

In Pubmed gibt es heute über 19.000 Einträge zum Thema; das bedeutet, dass diese Erkrankung von hohem wissenschaftlichem Interesse ist, aber auch, dass viele wissenschaftliche Fragestellungen noch nicht gelöst sind. Publikationen aus Österreich (n = 136) verteilen sich wie folgt: Wien 93 (12 davon aus eigener Feder), Innsbruck 19, Graz 17, Salzburg 6 und Linz 1.

Die früher von Eltern der betroffenen Kinder gefürchtete Diagnose hat heute, da gut behandelbar, seinen Schrecken verlo-

ren. Um den Eltern Mut zu machen, hat sich folgendes Eingangsgespräch bewährt: „Die Neurodermitis oder Atopische Dermatitis (AD) ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit Neigung zu trockener Haut und Ekzemen, beides ist gut behandelbar. Aber blaue Augen sind auch genetisch bedingt.“ Damit nimmt man die Furcht vor einem Erbleiden.

Die Neigung zu Allergien und Histamin-Abbaustörung muss abgeklärt werden, beides ist aber gut behandelbar. Im Winter sind die Symptome am schlimmsten, im Sommer heilt die AD meist ab, das Krankheitsbild ist also reversibel.

IQ

Patienten mit AD sind überdurchschnittlich intelligent: „Ihr Kind wird nie Probleme in der Schule haben“. Das macht die Eltern stolz und schon kann man über alles reden. Die Ursache ist allerdings offen: Führt AD zu höherer Intelligenz? Oder liegt die Ursache darin, dass Eltern mit höherem IQ eine größere Wahrscheinlichkeit haben, Kinder mit AD zu bekommen?

Genetischer Background

In einer großen Neugeborenen-Kohortenstudie betrug das Risiko für AD 3,4 (OR), wenn ein oder beide Elternteile AD hat-

Aus dem Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Reinhart Jarisch, Floridsdorfer Allergiezentrum, A-1210 Wien, Franz-Jonas-Platz 8/6, E-mail: jarisch@faz.at

ten, im Vergleich zu Asthma (OR 1,5) oder allergischer Rhinitis (OR 1,4) [3]. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft mit mehr als drei Tieren am Bauernhof Kontakt hatten, hatten hingegen nur ein halb so großes Risiko für AD [3].

Ein Cluster von Genen, assoziiert mit Hautbarrieredysfunktion, wurde am Chromosom 1q21 gefunden [4].

■ Typische klinische Zeichen

Didaktisch einprägsam lassen sich drei Typen unterscheiden:

- 1) der ekzematöse Typ (E-Typ oder „infantile phase“),
- 2) der lichenifizierte Typ (L-Typ oder „childhood phase“) und
- 3) der pruriginöse Typ (P-Typ oder „adult phase“ in der amerikanischen Literatur).

Typisch sind: trockene Haut und Ekzeme, Juckreiz, weißer Dermographismus in der Akutphase, Ichthyosis-Hand, -Fuß (hyperlineares Muster der Leistenhaut), Dennie-Morgan-Infraorbitalfalte, Ohr läppchenrhagade und Perlèche. Eine Unverträglichkeit von Schafwolle wird regelmäßig angegeben.

Häufigkeit

Von 268 Patienten mit AD litten 84 (31 %) an zusätzlicher respiratorischer Allergie. Deutliche Erkrankungsgipfel werden in den Wintermonaten (virale Infekte) und den Monaten Mai (Gräserpollenallergie) und September (Hausstaubmilbenallergie) gesehen.

Altes Wissen: Sommer – Winter

Prof. Bergstresser (Houston, Texas) hat vor Jahren anlässlich eines Vortrags in Wien gemeint, dass es in Florida keine AD gibt. Vergleicht man nun diese Aussage mit der Prävalenzkarte für AD von Europa, dann trifft das auch für Südeuropa an den Küstengebieten (0–1 %) zu. In Skandinavien sind 24 % betroffen!

Das heißt: Sonne und Luftfeuchtigkeit heilen die AD.

Der gute Effekt auf die AD am Toten Meer (400 m unter dem Meeresspiegel) ist der UVA-Strahlung und nicht dem Salzgehalt des Toten Meeres zuzuschreiben! In Österreich ist das Ostufer des Neusiedlersees zur Therapie zu empfehlen!

■ Atopie, eine minimale Immundefekt-Erkrankung?

Prof. Ring hat 1982 die AD in einer Publikation mit der Frage versehen: Allergie, minimaler Immundefekt oder immunvegetative Dysregulation? Hypothetisch könnte man die AD als „Spät reife des Immunsystems mit epidermaler/dermaler Beteiligung“ bezeichnen [5]. Tatsächlich gibt es nur wenige Patienten mit AD jenseits des zwanzigsten Lebensjahres.

Heutiges Wissen: Die Haut steht als Immunorgan im Vordergrund.

Das Abwehrsystem gegenüber der Umwelt besteht aus einer Barrierefunktion der Zellen der Epidermis (physikali-

sche und chemische Barriere), dazu kommt die angeborene („innate immunity“) und die erworbene („acquired immunity“) Immunität.

Physikalische Barriere

Eine intakte gesunde Hautbarriere ist ein wichtiger primärer Abwehrmechanismus gegen verschiedene Mikroben, Irritantien und Allergene. Patienten mit AD haben aber eine signifikante Barriestörung, ein erhöhtes Risiko für eine allergische Sensibilisierung und erhöhte bakterielle Besiedelung und Infektionen.

Die Beobachtung, dass topische Calcineurin-Inhibitoren den Barriere defekt teilweise korrigieren können und dass Gentamycin die Produktion von funktionalen Filaggrinketten wiederherstellen können, unterstreicht die komplexe Verbindung zwischen Hautbarriere und Immunsystem [6].

Filaggrine sind Proteine, die beim Verhornungsprozess der Haut in den Keratinozyten gebildet werden. Durch sie werden Keratin-Filamente über Disulfidbrücken vernetzt, sie haben somit eine wichtige strukturbildende Funktion in der Epidermis und fördern das Abflachen der Keratinozyten in der oberflächlichen Epidermis. Proteine mit Bedeutung für die Hautbarriere und der „natural moisturizing factor“ waren in läsionaler Haut deutlich reduziert [1].

Die Integrität der Hautoberfläche kann durch regelmäßige Ölbäder (z. B. pH 5 Eucerinölbad und Eucerin Körperpflegeöl) und durch Cremes und Salben, die pH-stabilisiert und im Sauren gepuffert sind (z. B. Ultrasicc und Ultrabas) wiederhergestellt werden. Fettsalben fehlt der wichtige Wassergehalt!

Das Fehlen von Filaggrin führt zu einem Feuchtigkeitsverlust des Stratum corneum und zu einer Erhöhung des transepidermalen Wasserverlusts [1].

Die Testung des Transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) ist aufwendig und zeigt bei unterschiedlichen Hautarealen unterschiedliche Werte.

In diesem Kontext wäre auch an die Wiedereinführung der sogenannten „Mayoklinik-Verbände“ zu denken („wet-wrap treatment“) [7].

Die Bedeutung der Feuchtigkeit wird durch das Fehlen von Ekzemen im Windelbereich (Harn!) deutlich untermauert!!!

Patienten mit AD haben eine trockene Haut und oft eine verminderte Schweißproduktion. Die von Wodniansky (ehemaliger Leiter der Allergie-Ambulanz der 1. Univ. Hautklinik, Wien) vermutete Autoantigenität des Schweißes konnte aber im Lymphozyten-Transformationstest nicht untermauert werden (meine erste wissenschaftliche Arbeit) [8].

Chemische Barriere

Filaggrinabbauprodukte sind für den Säuregehalt der Epidermis (pH 5,5 bis 6) verantwortlich. Eine Erhöhung des Haut-

pH-Wertes (der pH-Wert des Wiener Leitungswassers beträgt 7,8!) aktiviert eine Reihe von Serin-Proteasen, die einen Zusammenbruch der Hautbarriere und Th2-Entzündung der Haut bei AD fördern [9]. Der Antigentransfer, insbesondere von Hausstaubmilbenallergenen, durch eine defekte Hautbarriere ist der Schlüsselmechanismus für die IgE-Sensibilisierung und Entzündung der Haut.

Das Wachstum von *S. aureus* wird durch saure Filaggrin-Abbauprodukte negativ beeinflusst [10].

Ein Haut-pH-Wert im sauren Bereich ist für die Integrität der Hautbarriere wichtig. Der pH-Wert der Haut kann leicht durch den Nitrazingelb-Test festgestellt werden.

Mutationen im Filaggrin-Gen führen zu Anfälligkeit für AD. Nicht alle Patienten mit AD zeigen Filaggrin-Mutationen, umgekehrt aber erkranken nicht alle Personen mit Filaggrin-Null-Allelen an AD. Die Hypothese, dass die allergische Sensibilisierung durch eine defekte Hautbarriere erfolgt und zu lokaler und systemischer Immunantwort führt, wird durch Studien an Filaggrin-defizienten Mäusen unterstützt [1].

Neben einem intaktem Stratum corneum spielen auch Adhäsionsmoleküle in der Epidermis eine wichtige Rolle – allen voran Claudin-1 (CLDN1). CLDN1 ist hochsignifikant invers korreliert zu den Eosinophilen und zum Gesamt-IgE-Spiegel ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,003$) [11].

Der Gesamt-IgE-Spiegel und die Eosinophilen (ECP-Messung) können, als Marker der Th2-Polarität, zur indirekten Diagnostik der Funktion der Adhäsionsmoleküle und zur Therapiekontrolle herangezogen werden.

Die Bedeutung der Adhäsionsmoleküle, insbesondere von CLDN1, konnte bei CLDN1-Knockout-Mäusen gezeigt werden, die innerhalb von 24 h nach der Geburt an geschrumpfter Haut, ausgeprägter Dehydrierung und ausgeprägter Hautdurchlässigkeit starben!

Darüber hinaus erhöht sich bei CLDN1-Defizienz das Risiko für das Auftreten des Ekzema herpeticum. Auch Mollusca contagiosa kommt bei AD häufig vor.

CLDN-1-Mangel erhöht das Risiko für virale Entzündungen der Haut (z. B. Ekzema herpeticum).

Interleukine

Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass IL-4 die Expression vieler Gene herunterreguliert, die mit der angeborenen Immunität assoziiert sind. IL-17 ist insbesondere in akuten gegenüber chronischen Läsionen erhöht. Eine Studie bei IL-4- und IL-13-Knockout-Mäusen unterstützt die Rolle von IL-4 als Th2-Zytokin, das IL-17 bei epikutan sensibilisierten Mäusen herunterreguliert. Diese Abnormalität könnte zum Teil für die persistierende Kolonisation von *S. aureus*, die typischerweise bei AD gefunden wird, verantwortlich sein [12].

IL-4-Antikörper (Dupilumab) könnten in Zukunft eine neue therapeutische Alternative werden [13].

Staphylokokken-Superantigen

Die bakterielle Besiedelung durch *S. aureus* wird in 90 % bei Patienten mit AD und 30 % bei Gesunden gefunden [14]. Insbesondere bei Nichtansprechen von lokalen Steroiden muss an eine Staphylokokkenbesiedelung gedacht werden.

Veränderungen der „innate immunity“ führen zur Reduktion der antimikrobiellen Peptide und verminderter Rekrutierung der Neutrophilen in der Haut, zu Toll-like-Rezeptor-Defekten und epidermalen Barriere-defekten und spielen eine wichtige Rolle in der Kolonisierung und Infektion bei der AD. *S. aureus* sezerniert Toxine mit sogenannten Superantigen-Eigenschaften mit deutlicher Aktivierung von T-Zellen und anderen Immunzellen.

Die Wirksamkeit von silberbeschichteter Unterwäsche bei AD konnte in verschiedenen Studien belegt werden [15].

Statt Antibiotikagabe empfiehlt sich die Waschung der Haut mit „Stellisept med Waschlotion“, das von orthopädischen Chirurgen präoperativ eingesetzt wird. Neben Reinigung der Haut ist auch die Reinigung der Naseneingänge (besonders starke Besiedelung von *S. aureus*) wichtig.

Pityrosporum ovale- (Malassezia species-) Superantigen

Ebenso ist bei Nichtansprechen auf lokale Steroide an eine Pilzbesiedelung speziell im cranialen Körperbereich zu denken.

Die AD ist durch lokale und systemische Abnormalitäten gekennzeichnet: erhöhtes Serum-IgE, Sensibilisierung durch Allergene, erhöhte Th2-Typ-Zytokine in akuten Läsionen, erhöhte Zahl von T-Zellen, die Haut-Lymphozyten-assoziiertes Antigen (CLA) exprimieren, erhöhte Expression von FcεRI auf Langerhanszellen und inflammatorischen dendritischen Epidermalzellen sowie verminderte Expression antimikrobieller Peptide [1].

Unklar ist, ob diese Abnormalitäten vor der Immun-Dysregulation („outside-in“-Hypothese) auftreten oder ob die Immun-Dysregulation vor den Veränderungen der Hautbarriere („inside-out“-Hypothese) auftreten. Die vorliegenden Daten unterstützen beide Hypothesen [16].

■ Therapiemöglichkeiten

Vitamin D

Vitamin D ist in der Regulation von AMPs der Keratinozyten involviert. Orale Gabe von Vitamin D zeigte bei Kindern ein klinisches Ansprechen in einer placebokontrollierten Studie [17]. Darüber hinaus konnte bei Vitamin D-Defizienz eine erhöhte Kolonisierung von MRSA (Methicillin resistenter *S. aureus*) gefunden werden [18].

Vitamin C

Vitamin C verbessert die Struktur des Stratum corneum, verbessert die epidermale Barrierefunktion und reduziert damit

den transepidermalen Wasserverlust. Darüber hinaus erhöht Vitamin C den Profilaggrin- und Filaggrin-Spiegel [19].

Antihistaminika

Da Histamin die Differenzierung der epidermalen Keratinozyten und die Funktion der Hautbarriere unterdrückt, ist die Gabe von Antihistaminika bei AD sinnvoll! Derzeit werden Antihistaminika der älteren Generation vor allem wegen der sedierenden Wirkung verwendet [20].

Kortison

Kortisonsalben sind bei akuten Läsionen „First-line“-Therapie, gefolgt von Tacrolimussalben, deren Wirksamkeit auch bei Anwendung zwei Mal pro Woche gezeigt werden konnte [21]. Unter Stress ist bei Patienten mit Atopischer Dermatitis die Hypothalamus-Hypophysen-Achse abgeschwächt, die Katecholamine signifikant erhöht [22]. Das heißt, Atopiker können – wenn sie es bräuchten – zu wenig Kortison freisetzen. Die Kortisontherapie kann daher als Substitutionstherapie gesehen werden. Diese Information macht es auch leichter, Patienten von einer Kortisontherapie zu überzeugen.

Inhalative Allergien und IT

Die bei AD häufige Hausstaubmilbenallergie wird mit Allergenvermeidung, Antihistaminika und inhalativen Steroiden (auch als Kombinationspräparat) sowie mit Allergieimpfung (spezifische Immuntherapie) behandelt. Letztere wurde lange Zeit nicht angewendet, da es bei der Aufdosierung zu Ekzemschüben kam. Eine langsame Aufdosierung und eine reduzierte Höchstdosis sind jedoch erfolgreich [23].

Nahrungsmittelallergie

Bei Verdacht auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind Allergietests (Pricktest und Prick-Pricktest) sowie die Bestimmung von IgE-Antikörpern gegen Nahrungsmittel, speziell bei Kindern, sinnvoll. Eine Histamin-Intoleranz soll durch Bestimmung von Histamin und Diaminoxidase im Blut festgestellt bzw. ausgeschlossen werden [24]. Da der Histaminspiegel in einem Drittel der Patienten, insbesondere bei schweren Fällen, erhöht ist [25], macht eine histaminfreie Diät und die Gabe von Antihistaminika Sinn.

„Zappelphilipp“ und Vitamin B6

Bei übernervösen Kindern mit AD („Zappelphilipp“) fanden wir in vielen Fällen einen verminderten Vitamin-B6-Spiegel. Nach Substitution wurde nicht nur die Haut besser, sondern die Kinder (und auch die Eltern) konnten wieder schlafen [26].

Neue Therapien (Anti-IgE, DARPins against functional IgE epitope, Anti-IL-4-Antikörper)

Therapieerfolge mit dem monoklonalen anti-IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair®) konnten bei Patienten mit fehlender Filaggrin-Mutation gezeigt werden [27]. Inwieweit DARPins („designed ankyrin repeat proteins“) bei AD wirksam sein können, wird die Zukunft zeigen. DARPins antagonisieren die Interaktion zwischen IgE und seinem „high-affinity receptor“.

Anti-IL-4-Antikörper (Dupilumab) scheinen hingegen vielversprechend zu sein [13].

In Summe ist die AD heute in der Hand des Dermatologen eine gut behandelbare Erkrankung mit Aussicht auf Spontanheilungen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Boguniewicz MI, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242: 233–46.
- Weidinger S, Novak N. Atopic Dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109–22.
- Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1018–22.
- Segre JA. Epidermal differentiation complex yields a secret: mutations in the cornification protein filaggrin underlie ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1202–4.
- Ring J. Atopic eczema. Allergy, minimal immunologic deficiency or „immuno-vegetative dysregulation“? *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107: 483–5.
- Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiological insights. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1074–81.
- Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, Klinnert MD. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 400–6.
- Wodniansky P, Jarisch R, Konrad K. Antigenicity of sweat in disseminated neurodermatitis. Lymphocyte transformation test. *Arch Dermatol Forsch* 1972; 245: 295–304.
- Elias PM. Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 245–54.
- Mijalovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1184–90.
- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 773–86.
- He R, et al. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 761–70.
- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130–9.
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 269–74.
- Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 603–13.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1337–43.
- Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 245–7.
- Matheson EM, Mainous AG 3rd, Hueston WJ, Diaz VA, Everett CJ. Vitamin D and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 455–60.
- Pasonen-Seppänen S, Suhonen TM, Kirjavainen M, Suihko E, et al. Vitamin C enhances differentiation of a continuous keratinocyte cell line (REK) into epidermis with normal stratum corneum ultrastructure and functional permeability barrier. *Histochem Cell Biol* 2001; 116: 287–97.
- Gschwandner M, Mildner M, Mlitz V, Gruber F, et al. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy* 2013; 68: 37–47.
- Jensen JM, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1124–33.
- Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Höllig H, Morschhäuser E, Hellhammer DJ. Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4245–51.
- Werfel T, Breuer K, Ruëff F, Przybilla B, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multicenter, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006; 61: 202–5.
- Worm M, Fiedler EM, Dölle S, Schink T, Hemmer W, Jarisch R, Zuberbier T. Exogenous histamine aggravates eczema in a subgroup of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 52–6.
- Ring J. Plasma histamine concentrations in atopic eczema. *Clin Allergy* 1983; 13: 545–52.
- Koller DY, Pirker C, Götz M, Jarisch R. Pyridoxine increases IL-1 and ACTH in atopic dermatitis: evidence of a dysregulated interrelation between neuroendocrine and immune systems. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 721 (abstr.).
- Hotze M, Baurecht H, Rodriguez E, Chapman-Rothe N, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy* 2014; 69: 132–5.

Spezifische Immuntherapie mit inhalativen Allergenen – State of the Art

S. Wöhrl

Kurzfassung: Die Aktualisierung der deutschsprachigen Leitlinie „Spezifische Immuntherapie mit Allergenen“ (kurz SIT, auch als Allergen-spezifische Immuntherapie – AIT, Hyposensibilisierung, Desensibilisierung oder Allergieimpfung bekannt) wurde im Dezember 2014 im *Allergo Journal* publiziert [1] und ist auf der Internetseite der deutschen AWMF zum freien Herunterladen erhältlich (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html>). Es stellt dies einen länderübergreifenden Konsensus der drei deutschsprachigen Länder Deutschland, Österreich, Schweiz (heute oft auch als DACH zusammengefasst) dar und wurde auf österreichischer Seite von Delegierten der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) mitgestaltet.

Diese Übersichtsarbeit berichtet über die Entwicklungen zur SIT infolge der deutschen Therapieallergeneverordnung und kurz über die Kernpunkte der aktualisierten Leitlinie.

Schlüsselwörter: Allergen-Immuntherapie (AIT), Allergie, Leitlinie, Named patient product, Österreich, Spezifische Immuntherapie (SIT)

Abstract: Specific immunotherapy – state of the art. The S2-update of the tri-national guideline on allergen immunotherapy (AIT), also known as specific immunotherapy (SIT), is a consensus of the German speaking countries Austria, Germany and Switzerland and was pub-

lished December 2014. It is available online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html>. The Austrian Society of Allergy and Immunology (ÖGAI) supported the development of this guideline. This is a short overview concerning the major updates. It also more generally discusses the consequences of the implementation of the “Therapy allergen ordinance” („Therapieallergeneverordnung“) in Germany on the Austrian market situation of products for the specific diagnosis and therapy of allergies. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 34–7.**

Keywords: Allergen immunotherapy (AIT), allergy, Austria, guideline, named patient product, specific immunotherapy (SIT)

■ Einführung

Allergien stellen eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen dar. Bei der letzten Gesundheitsbefragung in Österreich 2006/07 gaben 639.000 Frauen und 456.000 Männer an, unter einer Allergie zu leiden [2]. In der idealisierten Definition des „atopischen Marsches“ beginnen die Säuglinge im ersten Lebensjahr mit einem atopischen Ekzem (= Neurodermitis) und entwickeln dann eine Nahrungsmittelallergie (Abbildung 1). Beide Erkrankungen bessern sich bei bis zu 80 % bis zum Schuleintritt. Diese Kinder haben aber ein stark erhöhtes Risiko, etwa ab dem Vorschulalter eine allergische Rhinokonjunktivitis und in späterer Folge in ca. 50 % ein allergisches Asthma bronchiale (sogeannter „Etagenwechsel“) zu entwickeln.

Dieser Ablauf stellt einen theoretischen Verlauf dar. Die drei atopischen Erkrankungen Heuschnupfen, Asthma und Neurodermitis kommen zwar häufig miteinander, aber ebenso gut auch isoliert voneinander vor (Abbildung 2). Man darf auch nicht übersehen, dass IgE-vermittelte Typ-1-Allergien im Erwachsenenalter zwar seltener neu auftreten, bei den bereits Betroffenen aber einen erheblichen Leidensdruck erzeugen und damit auch bei Erwachsenen bis ins höhere Alter oft eine Behandlungsnotwendigkeit entsteht.

Es gibt viele symptomatische, pharmakologische Therapieansätze durch Blockade der Wirkung von Histamin, von IgE, durch eine polyvalente Immunsuppression durch Kortikosteroide und weniger wirksame, andere wie Leukotrienantagonisten. Auch physikalische Behandlungsansätze durch Verdünnung des Allergengehalts auf den Schleimhäuten, z. B. durch Kochsalzlösung, oder durch Veränderung der Wahrnehmungsschwelle, z. B. durch Akupunktur, zeigen eine schwache Wirkung. All dies sind aber rein symptomatische Behand-

lungen, die letztendlich weder die Krankheit selbst noch den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können. Nur die „Spezifische Immuntherapie“ (SIT)

- 1) ist hocheffizient und auch nach dem Absetzen noch lange wirksam,
- 2) kann den Erkrankungsverlauf selbst günstig beeinflussen:
 - den Übergang von der allergischen Rhinokonjunktivitis in das Asthma bronchiale („Etagenwechsel“) in 50 % verhindern, ein Effekt der auch noch Jahre nach dem Ende der Immuntherapie andauert [3],
 - die typische Ausweitung des Allergen-Spektrums (ständige Erweiterung auf neue Allergene im Krankheitsverlauf) reduzieren,
 - ist eine systemische Therapie für eine systemische Krankheit (siehe Abbildung 2).

■ Die unübersichtliche Marktsituation und die deutsche Therapieallergene-Verordnung

Obwohl die Wirksamkeit der SIT seit mehr als hundert Jahren belegt ist, ist die Marktsituation für den Verschreiber unübersichtlich. Es gibt die klassische subkutane (SCIT) und seit auch schon mehr als 3 Jahrzehnten die sublinguale (SLIT) Variante. Bei letzterer besteht seit etwa 10 Jahren auch noch die Unterscheidung zwischen SLIT in flüssiger und SLIT in Tablettenform. Die Allergene selbst werden nativ und modifiziert (Allergoid) angeboten. Zu weiterer Verwirrung sorgen noch kontinuierliche versus präseasonale (Kurzzeit-) Immuntherapien. Egal welches Schema, die Behandlungsdauer beträgt in der Regel drei Jahre.

In Österreich sind 6 Hersteller am Markt (alphabetisch: ALK-Abelló, Allergopharma, Bencard, HAL, Roxal, Stallergenes) und jeder bietet aus den oben genannten unterschiedliche Darreichungsformen an. Bis auf die 2 Tablettenpräparate gegen Gräserpollenallergie (GRAZAX®, ALK-Abello; Oralair®, Stallergenes) und eines gegen Hausstaub (ACARIZAX®, ALK-Abello), die Kassenzulassung in Österreich ist im Jahr 2016 zu

Aus dem Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl, Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), A-1210 Wien, Franz-Jonas-Platz 8/6, E-mail: w Boehrl@faz.at

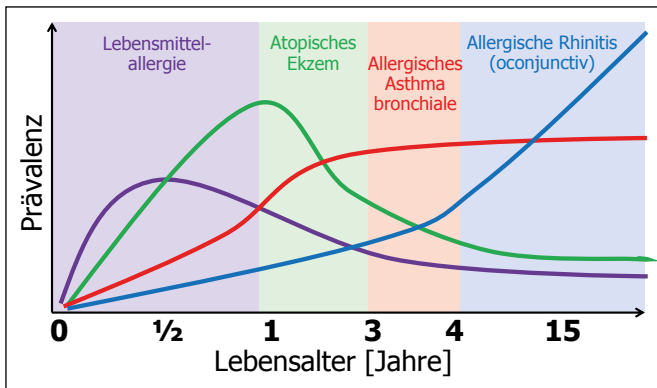


Abbildung 1: Der hypothetische „atopische Marsch“ (© S. Wöhr)

erwarten), welche als reguläre Pharmazeutika einen EMA-Zulassungsprozess durchlaufen mussten, sind alle anderen SCIT- und SLIT-Präparate in Österreich nur als sogenannte Individualrezepturen gemäß Arzneimittelgesetz §7a(1) zugelassen. Das heißt, die einzelnen Produkte unterliegen einer Chargenprüfung, aber keinem standardisierten Wirksamkeitsnachweis (im Gegensatz zu allen anderen registrierten Arzneimitteln). Es sind also SCIT- und SLIT-Produkte am Markt, für die es sehr gut publizierte Studiendaten gibt und solche, für die diese Daten nie erbracht wurden. Diese Hintergründe sind für den einzelnen Arzt nur sehr schwer zu durchblicken.

Um hier für mehr Transparenz zu sorgen, entschloss sich 2008 die zuständige deutsche Behörde für Impfstoffe, das Paul-Ehrlich-Institut in Langen, eine Therapieallergene-Verordnung (TAV) zu erlassen [4]. In dieser ist festgelegt, dass Impfstoffe auf die wichtigsten Allergene – das sind Gräserpollen, Pollen aus den Frühblüher (= Buchengewächse: Birke, Erle, Haselnuss), Hausstaubmilbe, sowie Bienen- und Wespengift – einem Zulassungsverfahren mit Wirksamkeitsnachweis unterworfen werden müssen. Die Annahme war, dass damit Firmen, die als „Trittbrettfahrer“ ohne klinische Daten am guten Image der SIT ungerechtfertigt partizipieren, als „induzierte Selbstbereinigung“ vom Markt verschwinden. Um diese „Flurbereinigung“ weiter zu beschleunigen, sollten diese Unterschiede in der Datenlage durch Nennung des Handelsnamens herausgestrichen werden. Es war von vornherein klar gewesen, dass eine Leitlinie nur alle 5 Jahre aktualisiert werden würde, aber durch die TAV-bedingten Studien einerseits, aber auch der Entwicklung neuer Präparate andererseits, in rascher Reihenfolge neue Daten zu erwarten waren. Darum entschlossen sich die Autoren, die Tabelle von der Leitlinie abzukoppeln und diese davon unabhängig auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie zum Herunterladen öffentlich zur Verfügung zu stellen (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/sit-produkte-studien-zulassung/>) [5]. Die Tabelle wird regelmäßig auf Aktualität überprüft und online veröffentlicht.

Die gewünschte „Flurbereinigung“ fand und findet bereits statt. Leider betrifft sie nicht nur die „Trittbrettfahrer“-Präparate, sondern es wurde deutlich über das Ziel hinausgeschossen. Etliche Hersteller nahmen freiwillig ganze Produktlinien vom Markt, die von der TAV gar nicht betroffen gewesen wären. Von in Deutschland 6643 von der TAV betroffenen Präparaten wurden überhaupt nur 123 für eine Zulassungsstudie

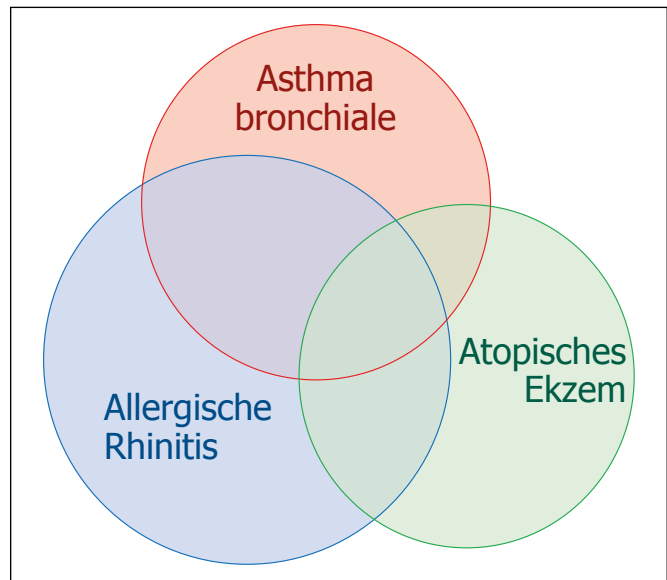


Abbildung 2: Allergische Rhinitis mit/ohne Konjunktivitis, allergisches Asthma bronchiale und Neurodermitis kommen zwar oft gemeinsam vor, können aber auch getrennt voneinander vorkommen. (© S. Wöhr)

beim Paul-Ehrlich-Institut gemeldet [6]. Wer sich nun fragt, was die deutsche TAV mit Österreich zu tun habe, soll sich nicht täuschen lassen, dass Österreich als „Insel der Seligen“ wieder einmal eine Sonderstellung einnehmen könne: Die schiere Größe des größten Immuntherapiemarktes der Welt (= Deutschland) bewirkt, dass das, was sich in Deutschland nicht verkaufen lässt, sich auch nicht herzustellen lohnt und somit auch in kleinen Nachbarländern vom Markt verschwindet bzw. verschwinden wird.

Da fragt sich der österreichische Leser, warum eigentlich die für Österreich wichtigen anderen Allergene wie Pollen aus Beifuß, Esche, Ragweed, Wegerich und die Alternaria-Schimmelpilz-Sporen nicht in der TAV erfasst wurden? Wir können eigentlich von einem Segen sprechen, dass das nicht passierte. Von Seiten der deutschen Zulassungsbehörden war man davon ausgegangen, dass die jeweiligen Patientengruppen zu klein wären, um in vernünftigen Zeiträumen Zulassungsstudien durchführen zu können, weshalb diese Präparate so wie bisher (ohne Wirksamkeitsnachweis) „nur“ mit einer Chargenprüfung am Markt verbleiben dürfen. Ob sie dies auch tun werden, oder ob vor allem finanzielle Gründe dagegen sprechen werden, wird die Zukunft weisen.

■ Kernpunkte und Interpretation der neuen SIT-Leitlinie

Die erste Version der Leitlinie [7] war sehr umfangreich. Somit mussten die meisten Kapitel nur um neue Studiendaten ergänzt werden. Die Informationen über die SIT mit Insektengift wurden im Gegensatz zur alten nun aus der aktualisierten Leitlinie ausgelagert, um Überschneidungen mit der inzwischen erschienenen Insektengiftleitlinie zu vermeiden [8].

Indikationen zur SIT

Als wesentliche, praxisrelevante Neuerung wurden die Indikationen/Kontraindikationen für die SCIT und SLIT zu einer einheitlichen SIT Indikation zusammengefasst. Die Hauptin-

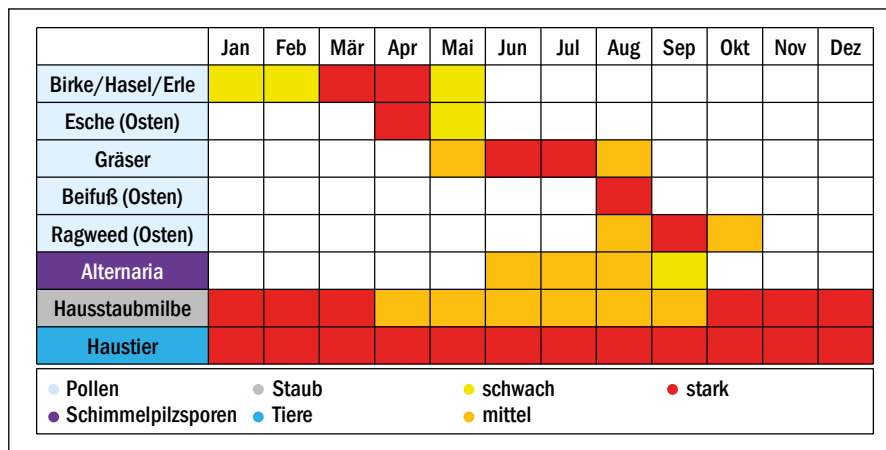


Abbildung 3: Basis der Allergen-spezifischen Anamnese ist die grobe Kenntnis der Belastung der wichtigsten Aeroallergene. Diese ist stark wetter-, jahreszeiten- und ortsabhängig. Tagesaktuelle Werte auf <http://www.pollenwarn-dienst.at> (© S. Wöhrl)

dikationen für Einleitung einer SIT sind der Tabelle 1 zu entnehmen (Tabelle 5 der Leitlinie [1]).

Wann soll ich also an eine SIT denken?

Wenn ein Patient zumindest eine Allergensaison hinter sich hat (Punkt 1), um durch eine ausführliche Allergen-spezifische Anamnese die klinische Relevanz eines positiven Allergietests beurteilen zu können. Hinweise zur Orientierung zeigt Abbildung 3. Man soll also in keinem Fall nur nach positivem Allergie-Screening-Test ohne dazu passende Symptome eine SIT einleiten.

Während Punkt 1 klar und verständlich ist, verbergen sich hinter dem harmlosen Punkt 2 Sprengkräfte. Die Studienlage für die SIT ist sehr heterogen. Die Daten für die SCIT gegen die Hauptallergene sind alt, aber für die Präparate von den großen Herstellern gut. Hervorragende Daten liegen für die SLIT-Gräser- und Hausstaubtablettenpräparate und gute für die SLIT gegen Birkenpollen mit dem Stallergenes-Präparat Staloral® vor [5]. Für die restlichen Allergene wird eigentlich keine Empfehlung abgegeben, z. B. Haustiere. In jedem Fall impliziert dieser Punkt auch, dass ganz im Gegensatz zur US-amerikanischen Tradition nur noch stehende Fertigextrakte aus einer Gruppe (z. B. Birkenpollen oder Fix-Mischung aus Gräser-Pollen oder Frühblüher-Mischung aus der Buchenfamilie Hasel / Erle / Birke) und keine individuelle Allergenmischungen mehr verordnet werden sollen.

Punkt 3 bezieht sich wie in vielen Bereichen der Medizin auf die dürftig Datenlage bei Kindern, die aber eigentlich die primäre Zielgruppe für die SIT darstellen (siehe Tabelle 2). Das heißt, bei Kindern sollte eine SLIT gemäß Punkt 2 eigentlich ausschließlich mit den Gräsertabletten-Präparaten erwogen

werden, ansonsten aufgrund der Studienlage für Kinder nur SCIT-Präparate. Für Erwachsene liegen gute Daten eigentlich nur für die SLIT mit dem Stallergenes-Produkt Staloral® Birke vor, weshalb dieses Produkt in der Online-Tabelle [5] angeführt ist.

Punkt 4 bezieht sich darauf, dass vermeidbare Allergene vermieden und nicht mit SIT behandelt werden sollten. Damit sind die Haustiere gemeint.

Zu Punkt 5 ist zu bemerken, dass das Alter von 5 Jahren aus den Zulassungsstudien kommt, vom immunologischen Standpunkt aber eigentlich nicht zu erklären ist. Fast alle erfahrenen Allergologen können über erfolgreiche „off label“-SCITs bei wesentlich jüngeren Kindern berichten.

Wann ist anzunehmen, dass eine SIT besonders erfolgreich sein wird?

Um eine optimal wirksame SIT zu erzielen, sollte entgegen der oft zu beobachtenden Praxis nicht jahrelang mit dem Beginn der SIT abgewartet und Zeit verloren werden, sondern bei Kindern und jungen Erwachsenen bereits früh, aber erst nach der ersten Allergensaison (1. + 3.) begonnen werden, solange sich noch kein Asthma ausgebildet hat (2.). Gute Compliance (4.) versteht sich von selbst, sollte aber auch die Sprachkompetenz umfassen, zu verstehen, worum es im Aufklärungsgespräch bei der SIT wirklich geht. Zu berücksichtigen ist, dass die Compliance bei SLIT noch viel wichtiger als bei der SCIT ist, weil der Behandler seinen Patienten bei der SLIT nicht regelmäßig widersieht und die korrekte Einnahme der SLIT nicht überwachen kann. Auch bei der SLIT sollte die erste Einnahme immer beim SIT-Verordner in der Ordination erfolgen, damit sich dieser über die richtige Anwendung persönlich überzeugen kann. Praktischerweise stehen jetzt online im Rahmen der Publikation der Leitlinie auch firmenunabhängige Patientenaufklärungsbögen auf Deutsch und Englisch zum Herunterladen zur Verfügung (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-004.html>). Aus Punkt 5 ergibt sich, dass ganzjährige Verabreichungsschemata wegen der besseren Wirksamkeit gegenüber präseasonalen (Kurzzeit) zu bevorzugen sind.

Diagnosestellung

Neu ist die in Österreich und Schweiz mittlerweile fast als Standard geltende Erwähnung, dass Komponenten-aufgelöste Diagnostik zur Indikationsstellung der SIT sehr hilfreich ist. Eigentlich sollte aus Sicht des Autors nur bei Patienten eine

Tabelle 1: Dies stellt die verkürzte Version der Tabelle 6 „Indikation zur SIT mit Allergenen“ der Originalleitlinie dar [1].

- Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie durch Haut- und/oder In-vitro-Test und eindeutiger klinischer Relevanz
- Verfügbarkeit von hochwertigen Impfstoffen
- Wirksamkeitsnachweis für Indikation und Altersgruppe
- Allergenkarrenz nicht möglich oder ausreichend
- Mindestalter 5 Jahre

Tabelle 2: Verkürzte Version der Tabelle 5 „Faktoren, die die klinische Wirksamkeit der SIT erhöhen“ der Originalleitlinie [2]

1. Kurze Erkrankungsdauer
2. Nur geringe untere Atemwegsbeteiligung
3. Junges Lebensalter (aber mindestens 5 Jahre)
4. Gute Compliance
5. Hohe kumulative Dosis der SIT

SIT rezeptiert werden, bei denen gesichert ist, dass sie gegen die jeweiligen Hauptallergene sensibilisiert sind (Tabelle 3).

Anderes in Kürze

Um die Dimensionen der Arbeit nicht zu sprengen, sei der interessierte Leser für die Kontraindikationen auf die unveränderte Tabelle 8 in der Leitlinie hingewiesen. Neu bei den im Kapitel 5 abgehandelten Kontraindikationen ist nun, dass bei bereits bestehendem Asthma bronchiale nicht mehr nur der FEV1-Wert (früher > 70 % für Erwachsene und > 90 % für Kinder), sondern die Definition „kontrolliertes Asthma“ der Globalen Initiative für Asthma (GINA, www.ginasthma.org) bedacht werden sollte (Tabelle 9 in der Leitlinie). Bei den Kontraindikationen wurde ein neues Kapitel 5.2 eingefügt, unter welchen Umständen eine SIT auch bei Vorliegen einer Kontraindikation angedacht werden kann: z. B. kontrollierte HIV-Infektion, kontrollierte Autoimmunerkrankung (Hashimoto-Thyreoiditis etc.), länger zurückliegendes Neoplasma etc.

Für die Erstattung durch die Krankenkassen wichtig, wurde ein neues Kapitel 3.4 eingefügt, in dem gezeigt wird, dass die Einleitung einer SIT nicht nur für den Patienten die Lebensqualität deutlich hebt, sondern auch die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten für die Behandlung des Patienten deutlich reduziert.

Unverändert ist auch, dass nur der eine SIT durchführen sollte, der sich auch zutraut, eine der seltenen auftretenden anaphylaktischen Nebenwirkungen zu managen.

Zur Zeit (Jänner 2016) ist einer der wichtigsten Hersteller Stallergenes-Greer aus Frankreich durch schwerwiegende EDV-Probleme in seinen Produktionsanlagen in Frankreich nicht lieferfähig. Es ist zu hoffen, dass dieser unglückliche Zustand beim Lesen dieser Zeilen bereits behoben sein wird.

Abschließend möchte ich als Koautor der Leitlinie anmerken, dass dies eine Leitlinie [1] und damit lediglich eine Behand-

Tabelle 3: Nützliche Major-Allergenkomponenten zur Indikationsstellung für die spezifische Immuntherapie

Birkenpollen	Bet v 1
Gräserpollen	Phl p 1 / 5
Eschenpollen	Ole e 1 (wegen der starken Kreuzreaktivität zu Olive)
Beifußpollen	Art v 1
Ragweedpollen	Amb a 1
Hausstaub	Der p 1 / 2
Alternariasporien	Alt a 1

lungsempfehlung für einen idealisierten Durchschnittspatienten darstellt. Jeder Arzt kann und muss sogar natürlich im Einzelfall von dieser Leitlinie abweichen, wenn es sein eigenes medizinisch-ethisches Handeln verlangt.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, et al. Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J Int 2014; 23: 282–319.
2. Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2011. Wien, 2012; 401.
3. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy 2006; 61: 855–9.
4. Paul-Ehrlich-Institut. Verordnung über die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden, sowie über Verfahrensregelungen der staatlichen Chargenprüfung (Therapieallergene-Verordnung). Langen, 2008.
5. Dt. Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). SIT-Produkte – Studien u. Zulassung 2014. <http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/sit-produkte-studien-zulassung/>
6. Englert L, May S, Kaul S, Vieths S. Die Therapieallergene-Verordnung. Bundesgesundheitsbl 2012; 55: 351–7.
7. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J 2009; 18: 508–37.
8. Przybilla B, Rüff F, Walker A, Räder H-C, et al. Diagnose und Therapie der Bienen und Wespenallergie. Allergo J 2011; 20: 318–39.

Allergen-spezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergie – State of the art

L. Arzt, G. J. Sturm

Kurzfassung: Hymenopterenstiche können schwere, systemische Reaktionen (SR) verursachen. Die Allergen-spezifische Immuntherapie (VIT) ist die Therapie erster Wahl und schützt nahezu alle Patienten vor einer erneuten SR. Eine VIT wird allen Patienten empfohlen, die bereits eine SR mit einem Schweregrad $\geq$ II hatten. Milde SR sind dann eine Indikation für eine VIT, wenn der Patient ein erhöhtes Risiko hat, wie z. B. hohes Alter, Vorerkrankungen oder eine gesteigerte Exposition durch Beruf oder Freizeitbeschäftigungen. Ernsthafte immunologische Erkrankungen, Karzinome oder chronische Infektionen stellen Kontraindikationen für eine VIT dar, ebenso wie eine Schwangerschaft, die bereits vor Beginn der VIT vorliegt. Ob Betablocker und ACE-Hemmer kontraindiziert sind oder nicht, wird unterschiedlich diskutiert. Generell wird empfohlen, dass beide Medikamente – sofern möglich – vor Beginn der VIT ersetzt oder abgesetzt werden.

In der Steigerungsphase, die von wenigen Tagen bis zu Wochen oder Monaten dauern kann, wird die Dosis des Insektengiftes bis hin zur üblichen Erhaltungsdosis von 100 μ g gesteigert. Die daran anschließende Erhaltungsphase soll 3–5 Jahre dauern, wobei die Injektionen alle 4–6 Wochen verabreicht werden. Milde Lokalreaktionen an der Injektionsstelle treten so gut wie immer auf, die Häufigkeit von SR variiert zwischen verschiedenen Studien stark. Objektive Nebenwirkungen treten aber vor allem bei der Therapie mit Wespengift sehr selten auf. Dabei beeinflussen eine vorliegende Mastozytose und erhöhte basale Serumtryptasekonzentrationen sowie höheres Alter die Häufigkeit der Nebenwirkungen negativ. Mit der üblichen Erhaltungsdosis von 100 μ g sind 75–85 % der Bienengiftallergiker und 90–95 %

der Wespengiftallergiker vor einer erneuten SR geschützt. Bei den Patienten, die nicht geschützt sind, führt eine Steigerung der Erhaltungsdosis fast immer zum gewünschten Behandlungserfolg. Therapieversagen kann nicht anhand von Laborparametern überprüft werden. Um ungeschützte Patienten zu identifizieren, gibt es nur die Möglichkeit der kontrollierten Stichprovokation mit einem lebenden Insekt unter ärztlicher Aufsicht.

Nach einer erfolgreich abgeschlossenen VIT und tolerierter Stichprovokation ist das Mitführen eines Notfallsets nicht mehr zwingend notwendig. Wenn aus organisatorischen Gründen keine Stichprovokation durchgeführt werden kann und Risikofaktoren für eine schwere Reaktion vorliegen, dann sollte das Notfallset weiter mitgeführt werden.

Schlüsselwörter: Insektengiftallergie, allergen-spezifische Immuntherapie, Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Risikofaktoren, Wirksamkeit, Stichprovokation

Abstract: Allergen-specific immunotherapy for Hymenoptera venom allergy – state of the art. Hymenoptera stings can cause severe systemic reactions (SR). Venom immunotherapy (VIT) is the method of choice and protects almost all patients against a recurrent SR. All patients with a history of a SR grade II or higher should receive VIT. Mild SR can be an indication for VIT if the patient has an increased risk such as elevated age, initial illness or increased exposure due to profession or hobbies. Serious immunologic diseases, cancer and chronic diseases are contraindications as well as pregnancy. If beta-blocker or ACE-inhibitors are contraindicated or not, is con-

troversially discussed in the literature. In general, it is recommended, that – if possible – both medications should be substituted or set down before starting VIT.

In the up-dosing phase, which could last from several days up to weeks or months, the dosage of venom is increased until the maintenance dose of 100 μ g is reached. The following maintenance phase should last 3–5 years, with injections every 4–6 weeks. Mild local reactions at the injection site are frequently observed. Objective systemic side-effects are rare, especially with vespid venom. Verified mastocytosis and elevated basal serum tryptase levels as well as higher age have a negative effect on the incidence of side-effects. With the maintenance dose of 100 μ g, 75–85% of bee venom allergic patients and 90–95% of wasp venom allergic patients are protected against a recurrent SR. In those patients, who are not protected, increase of the maintenance dose usually results in full protection. Treatment failure cannot be detected with laboratory parameters. To identify patients, who are not protected, sting challenges with a living insect should be performed under medical supervision.

After successful completed VIT and tolerated sting challenge patients usually do not need an emergency kit anymore. However, if there are still risk factors for severe sting reactions and a sting challenge could not be performed for organizational reasons, carrying an emergency kit should be still considered. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 38–42.**

Keywords: Insect venom allergy, venom immunotherapy, indications, contraindications, side effects, risk factors, efficacy, sting challenge

■ Einleitung

Insekten zahlreicher Arten können durch ihren Stich örtliche oder systemische Reaktionen hervorrufen. Die häufigsten Auslöser klinisch bedeutsamer Reaktionen in Mitteleuropa gehören zur Ordnung der Hautflügler (Hymenopteren). Dazu gehören die Honigbienen (*Apis mellifera*; im Folgenden Biene genannt) und bestimmte Faltenwespen (*Vespa vulgaris*, *Vespa germanica*; im Folgenden als Wespe bezeichnet). Stiche von Hummeln (*Bombus spp.*), Hornissen (*Vespa crabro*) oder anderen Insekten wie Mücken oder Bremsen lösen nur sehr selten klinisch relevante Stichreaktionen aus [1]. Abhängig vom Klima berichten 56,6–94,5 % der erwachsenen Population, mindestens einmal in ihrem Leben von einer Hymenopteren-Art gestochen worden zu sein, wobei die Häufigkeit von gesteigerten Lokalreaktionen bei 2,4–26,4 % liegt, die der systemi-

schen Reaktionen bei 0,3–7,5 % [2]. In Österreich berichteten 4,6 % der Befragten eine gesteigerte Lokalreaktion und 3,3 % eine systemische Reaktion (SR). Obwohl der Großteil der SR mild war, litten immerhin 17,4 % an einer schweren systemischen Reaktion (entspricht Grad III & IV, siehe Tabelle 1) [3].

■ Klinisches Bild

Örtliche Reaktionen

Das Gift, das bei einem Bienen- oder Wespenstich abgegeben wird, führt an der Stichstelle zu schmerzhafter Rötung und Schwellung, die meist einen Durchmesser < 10 cm hat und innerhalb eines Tages deutlich abklingt. Gesteigerte Lokalreaktionen weisen eine erythematöse Schwellung mit einem Durchmesser > 10 cm auf, die länger als 24h anhält, meist schmerzhaft ist und auch eine nichtinfektiöse Lymphangitis hervorrufen kann.

Systemische Reaktionen

Systemische Reaktionen sind durch Symptome gekennzeichnet, die keinen örtlichen Zusammenhang mit der Stichstelle ha-

Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Gunter J. Sturm, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 8, E-mail: gunter.sturm@medunigraz.at

Tabelle 1: Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring und Messmer [4])

	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
Grad I	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	–	–	–
Grad II	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Nausea, Krämpfe	Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe, Arrhythmie	Tachykardie (Anstieg ≥ 20 /min), Hypotonie (Abfall ≥ 20 mmHg syst.)
Grad III	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen, Defäkation	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Schock
Grad IV	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen, Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

ben. Die systemische Soforttypreaktion (Anaphylaxie) ist die bedeutendste Form einer Überempfindlichkeit auf Hymenopterenstiche. Ausgelöst wird die Reaktion durch IgE-Antikörper, die gegen das Gift gerichtet sind. Die Symptome reichen von Hautreaktionen über milde, respiratorische, kardiovaskuläre oder gastrointestinale Beschwerden bis hin zu anaphylaktischem Schock und Herz-Kreislauf- und Atemstillstand [5, 6].

Im deutschsprachigen Raum ist das Hymenopterenstich die häufigste Auslöser einer schweren anaphylaktischen Reaktion bei Erwachsenen [7]. Dabei wurden einige Risikofaktoren identifiziert, die das individuelle Anaphylaxierisiko erhöhen:

- Schwere Stichanaphylaxie in der Vergangenheit
- Alter (ab dem 40. Lebensjahr)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Asthma
- Basale Serumtrypasekonzentration $> 11,4 \mu\text{g/l}$
- Mastozytose

Alle Patienten mit Insektengiftanaphylaxie sollten eine persönliche Notfallmedikation mitführen. Diese umfasst ein schnell wirkendes, H1-blockierendes Antihistaminikum zur oralen Verwendung, das in zwei- bis vierfacher Tagesdosis eingenommen werden sollte, ein Glukokortikoid zur oralen Anwendung sowie einen Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Applikation. Bei einem erneuten Stich durch das ursächliche Insekt müssen das Antihistaminikum sowie das Glukokortikoid sofort eingenommen werden, Adrenalin wird erst dann injiziert, wenn die systemischen Symptome über eine Hautreaktion hinausreichen. Zudem sollten Patienten darüber informiert werden, dass die allergenspezifische Immuntherapie (VIT) die Therapie der ersten Wahl ist und nahezu alle Patienten vor einer erneuten systemischen Reaktion schützt [8].

Obwohl alle Patienten mit einer früheren schweren SR eine VIT erhalten sollten, konnte gezeigt werden, dass das in Österreich nur in 17,9 % der Fälle geschah [3].

■ Indikationen

Nach den aktuellen Guidelines der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) besteht bei Erwachsenen eine Indikation zur VIT, wenn

- Patienten eine Bienen- oder Wespengiftanaphylaxie vom Schweregrad II oder höher hatten sowie bei Patienten, die eine Stichreaktion mit dem Schweregrad I hatten und weitere Risikofaktoren bestehen und die Lebensqualität durch die Insektengiftallergie beeinträchtigt ist und

- es einen Nachweis der Sensibilisierung (Hauttest, spezifisches IgE) auf das reaktionsauslösende Gift gibt [9].

Kinder reagieren generell nicht so stark auf Insektenstiche wie Erwachsene und die Reaktionen beschränken sich häufig auf Veränderungen der Haut [10]. Für den geringen Anteil an Kindern, die eine schwere SR hatten, wird eine VIT ebenso empfohlen wie für Erwachsene [11].

Generell sollte, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, auch bei milden Reaktionen abgeklärt werden, wie stark die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigt ist und wie hoch das Risiko ist, in Zukunft gestochen zu werden. In einzelnen Fällen kann das zu einer Indikation für eine VIT führen [12].

■ Kontraindikationen

Generell sind ernsthafte immunologische Erkrankungen, Karzinome oder chronische Infektionen absolute Kontraindikationen für eine Immuntherapie [13]. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind keine Kontraindikation bei der Insektengiftallergie, da diese potenziell lebensbedrohlich ist [14].

Schwangerschaft

Liegt bereits eine Schwangerschaft vor, wird mit einer VIT nicht begonnen. Tritt eine Schwangerschaft während einer laufenden und gut vertragenen VIT ein, kann diese fortgesetzt werden, auch um Mutter und Fötus vor einer möglichen schweren SR zu schützen [9].

Betablocker und ACE-Hemmer

Ob Betablocker und ACE-Hemmer das Risiko einer schweren SR während einer VIT erhöhen oder nicht, wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Während die deutschsprachigen Guidelines sowohl Betablocker als auch ACE-Hemmer als Kontraindikation für eine VIT angeben [8], zeigen andere Studien, dass Patienten, die Betablocker und/oder ACE-Hemmer einnehmen, kein gesteigertes Risiko für eine schwere SR haben [11, 15]. Wenn möglich, wird empfohlen, ACE-Hemmer eine Woche vor Beginn der VIT durch eine andere Medikation zu ersetzen. Dasselbe gilt auch für Betablocker: Ist es möglich, den Betablocker zu ersetzen oder während der Steigerungsphase der VIT abzusetzen, so sollte dies getan werden. Bei absoluter Indikation zur Betablocker-Therapie wird die VIT in der Steigerungsphase unter besonderer Überwachung vorgenommen und danach wie üblich fortgesetzt [8]. Generell sollte, zusammen mit dem behandelnden Kardiologen, das individuelle Risiko für den Patienten abgewogen werden. Ist das Risiko einer erneuten, schweren Stichreaktion hö-



Abbildung 1: Applikation der Immuntherapie (© Alk-Abelló)

her als das kardiale Risiko, sollte auch während einer Betablocker-Therapie mit der VIT begonnen werden [8, 16].

Temporäre Kontraindikationen der VIT sind wie bei der Behandlung mit Aero-Allergenen ein interkurrenter, grippaler Infekt, unzureichend eingestelltes Asthma, eine Impfung gegen Infektionserreger sowie Non-Compliance [17].

■ Impfprotokolle

Die erste Immuntherapie mit reinem Insektengift wurde 1974 durchgeführt [18]. Seit dieser Zeit wurden zahlreiche Protokolle etabliert, die den Therapieerfolg maximieren, die Nebenwirkungen minimieren und die Therapie für den Patienten so angenehm wie möglich machen sollen. Die korrekte Applikation erfolgt subkutan streckseitig am Oberarm (Abb. 1). Die Auswahl des Giftes für die VIT erfolgt nach dem Gesamtergebnis der Diagnostik. Besteht sowohl eine Bienen- als auch eine Wespengiftallergie, so wird mit beiden Giften behandelt [8]. Zwischen den Giften von Hymenopteren gibt es Kreuzreaktionen, weshalb eine vorliegende Hornissengiftallergie mit Wespengift [19] und eine Allergie gegen Hummelgift mit Bienengift behandelt wird [20]. Bei besonderer Hummelexposition (z. B. in Gewächshäusern, in denen Hummeln zur Bestäubung eingesetzt werden) sollte angesichts der nur teilweisen Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Hummelgift eine Behandlung mit Hummelgift erfolgen [21].

Die Zeit, die benötigt wird, um die Erhaltungsdosis zu erreichen (= Steigerungsphase), hängt vom Impfprotokoll ab und reicht von wenigen Stunden („Ultrarush“) [22–25], über wenige Tage („Rush“) [26–29] bis hin zu mehreren Wochen bzw. Monaten (konventionell) [28, 30].

Die orale Gabe eines H1-Blockers (Antihistamin) während der Dosissteigerung einer VIT führt zu reduzierten örtlichen Reaktionen. Leichte SR, die sich auf die Haut beschränken (z. B. Urtikaria oder Angioödem), sind ebenfalls gemildert [31, 32]. Wurde die Erhaltungsdosis erreicht, werden die Intervalle der Injektionen schrittweise auf den Abstand in der Erhaltungsphase angepasst. Im ersten Behandlungsjahr erfolgt die Imp-

fung alle 4 Wochen, danach werden die Injektionen alle 4–6 Wochen verabreicht [33].

Goldberg et al. haben gezeigt, dass zumindest bei einer VIT mit Bienengift ein ausreichender Schutz gleich nach dem Erreichen der Erhaltungsdosis gegeben ist. Bei dem kleinen Anteil an Patienten, die nicht geschützt waren, führte eine Dosissteigerung zum gewünschten Therapieerfolg [34].

■ Nebenwirkungen

Fast immer treten im Bereich der Injektionsstelle örtliche Reaktionen auf, deren Intensität im Lauf der Behandlung meistens abnimmt. Klinisch relevant sind die gesteigerten Lokalreaktionen, die als Schwellung und Rötung mit einem Durchmesser von mehr als 10 cm definiert sind und länger als 24h andauern. Diese Reaktionen treten häufiger bei Patienten auf, die eine schwere SR während der VIT entwickeln. Die gesteigerten Lokalreaktionen sollten daher als Warnung angesehen werden [35]. Systemische Reaktionen sind natürlich von größerer Bedeutung. Unterschiedliche Studien berichten über Nebenwirkungen in bis zu 67,3 % der Patienten. Objektivierbare systemische Nebenwirkungen treten allerdings nur bei ca. 7 % der Patienten auf. Unterschiede gibt es beim Therapiegift: Bei Patienten, die mit Bienengift behandelt wurden, traten in 12 % Nebenwirkungen auf, jedoch nur bei 2 % der Patienten, die mit Wespengift behandelt wurden [36].

Vergleicht man die VIT mit der Hyposensibilisierung mit Aero-Allergenen, so sind systemische Reaktionen bei der Hyposensibilisierung mit Insektengift seltener und überwiegend leicht [37, 38].

■ Risikofaktoren

Es wurden bereits einige Risikofaktoren für systemische Nebenwirkungen identifiziert:

- Steigerungsphase der VIT im Vergleich zur Erhaltungsphase [39]
- Behandlung mit Bienengift im Unterschied zur Behandlung mit Wespengift [24, 40–42]
- Mastozytose [11, 43]
- Das Alter dürfte ebenfalls eine Rolle spielen: Gegenüber Kindern scheinen Erwachsene viel häufiger von systemischen Reaktionen betroffen zu sein [44].
- Außerdem korreliert die basale Serumtrypasekonzentration signifikant mit der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen während der Steigerungsphase, wobei dieser Effekt bei einer VIT mit Wespengift deutlicher ist [43].

■ Dauer der VIT

Eine spezifische Immuntherapie sollte für mindestens 3 bis 5 Jahre durchgeführt werden [45]. Diese Empfehlung stützt sich auf mehrere Studien: Dauerte die VIT nur ein Jahr, war danach fast ein Viertel der Patienten nicht ausreichend geschützt [46]. Wurde die VIT für mindestens 3 Jahre durchgeführt, waren 83–100 % der Patienten in den ersten 1–3 Jahren nach Therapieende vor einer wiederkehrenden, schweren SR geschützt [45]. Nach einer Therapiedauer von mindestens 5 Jahren traten in den darauffolgenden 2–5 Jahren schwere SR nur

bei ungefähr 10 % der Patienten auf [47]. Wenn ein Patient ein hohes Risiko (z. B. höheres Alter, frühere, schwere SR, erhöhte, basale Serumtryptasekonzentration, Mastozytose) für eine sehr schwere, systemische Stichreaktion hat, wenn es zu allergischen Reaktionen auf die Injektionen während der VIT gekommen ist und wenn der Patient stark exponiert ist (z. B. Imker), ist es sinnvoll, die VIT mindestens 5 Jahre durchzuführen. Eine lebenslange Therapie sollte für Patienten mit erhöhtem Risiko in Betracht gezogen werden [9, 45].

Wiederkehrende, systemische, anaphylaktische Reaktionen während der Steigerungsphase oder der Erhaltungstherapie sind selten. Verlaufen diese Reaktionen jedoch schwer, können sie zum Abbruch der VIT zwingen. Außerdem legen diese nahe, dass bei diesen Patienten kein Schutz vor einer weiteren systemischen Stichreaktion besteht [8].

■ Wirksamkeit

Man muss davon ausgehen, dass mit der üblichen Erhaltungsdosis von 100 µg Insektengift ein Teil der Patienten unzureichend geschützt ist [48]. Das betrifft etwa 15–25 % der Bienengiftallergiker und 5–10 % der Patienten mit Wespengiftallergie [49]. Diese Dosis wurde ursprünglich vorgeschlagen, weil man dachte, dass sie ungefähr 2 Stichen entspricht. In der Tat werden durch einen Bienenstich 50–140 µg Gift übertragen, durch einen Wespenstich aber lediglich 2–17 µg [12]. Sind Patienten durch die übliche Erhaltungsdosis nicht geschützt, so führt eine Erhöhung (in der Regel auf 200 µg) meist zum gewünschten therapeutischen Effekt [48].

Erkennen des Therapieversagens

Während einer VIT ändert sich zwar die Reaktivität auf den Hauttest mit Insektengift und die Konzentration von spezi-

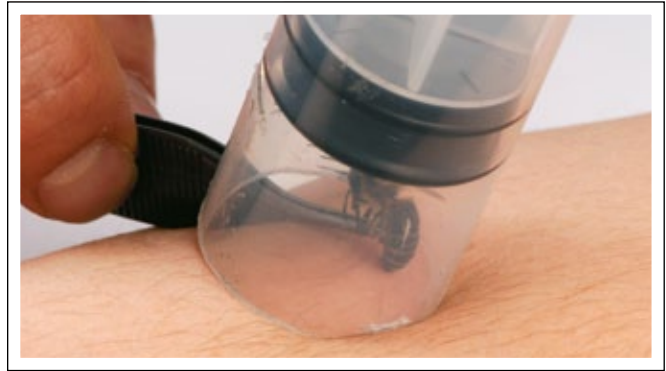


Abbildung 2: Kontrollierte Stichprovokation mit lebendem Insekt

fischen IgE-Antikörpern im Serum, man kann jedoch nicht prognostizieren, wie der Patient auf einen erneuten Stich reagieren wird. Auch neuere Laborverfahren erlauben keine zuverlässige Prognose [50, 51]. Um die Patienten, die nicht geschützt sind, zu identifizieren, gibt es nur die Möglichkeit der kontrollierten Stichprovokation mit einem lebenden Insekt unter ärztlicher Aufsicht (Abb. 2). Voraussetzung dafür ist, dass der Patient die Erhaltungsdosis (alle 4–6 Wochen) in den Monaten vor der Stichprovokation ohne Prämedikation gut vertragen hat. Sollte das nicht der Fall sein, sollte eventuell die Erhaltungsdosis gesteigert werden.

Die Stichprovokation wird ca. 6–18 Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis in Notfallbereitschaft durchgeführt. Dabei muss sichergestellt werden, dass eventuell auftretende anaphylaktische Reaktionen unverzüglich und adäquat behandelt werden können. Für das Aufsetzen des Insekts auf die Haut gibt es verschiedene Methoden. Dabei wird das Insekt am Unterarm festgedrückt und somit zum Stechen stimuliert. Das Gift ist erst innerhalb 30–60 Sekunden komplett injiziert,

■ Fazit für die Praxis

Hymenopterenstiche können schwere, systemische Reaktionen verursachen – die einzige Therapie ist die hochwirksame Allergen-spezifische Immuntherapie.

Eine VIT sollte bei allen Patienten durchgeführt werden, die bereits eine SR mit einem Schweregrad $\geq$ II hatten. Milde SR können eine Indikation für eine VIT sein, wenn der Patient ein erhöhtes Risiko (z. B. hohes Alter, Vorerkrankungen, Beruf, Freizeitbeschäftigungen) für eine schwere SR hat.

Gesteigerte Lokalreaktionen sind keine Indikation für eine VIT.

Eine Schwangerschaft, die bereits vor Beginn der VIT besteht, gilt als Kontraindikation.

ACE-Hemmer und Betablocker sollten, wenn möglich, vor Beginn der VIT ersetzt oder abgesetzt werden.

Leichte örtliche Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle treten so gut wie immer auf, schwere SR sind sehr selten, wobei Patienten, die mit Bienengift behandelt wurden, häufiger Nebenwirkungen haben.

Die VIT mit Bienengift ist weniger wirksam als die Therapie mit Wespengift. Mit einer erhöhten Erhaltungsdosis können aber fast alle Patienten erfolgreich behandelt werden.

Patienten mit besonderen Risikofaktoren (z. B. erhöhtes Stichrisiko, Mastozytose) sollte bereits von Anfang an eine Erhaltungsdosis von 200 µg verabreicht werden, vor allem, wenn sie Bienengiftallergiker sind.

Die Messung der basalen Serumtryptasekonzentration gilt als wichtiger Parameter für die Vorhersage des Schweregrads der Stichreaktion, die Häufigkeit systemischer Reaktionen während der VIT, der Möglichkeit eines Therapieversagens und des Risikos eines Rückfalls.

Der Erfolg einer VIT kann nur mittels einer Stichprovokation beurteilt werden, wobei ein vertragener Stich nicht zwingend bedeutet, dass der Patient geheilt ist. Das Restrisiko einer erneuten, schweren SR kann bis zu 10 % betragen.

Die Therapiedauer sollte mindestens 3–5 Jahre betragen, wobei eine 5-jährige Therapie zu bevorzugen ist. Eine lebenslange Therapie wird für Patienten mit besonders schweren Symptomen empfohlen.

weshalb der Giftsack oder das Insekt so lange belassen werden sollten. Die Stichstelle wird danach in regelmäßigen Abständen untersucht. Schwere Reaktionen treten meist innerhalb von Minuten auf, leichte Reaktionen entwickeln sich manchmal erst innerhalb einer Stunde.

Risikofaktoren für Therapieversagen

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Behandlung mit Bienengift weniger wirksam ist als die Therapie mit Wespengift [41, 52]. Die Art des Impfprotokolls (konventionell, Rush oder Ultrarush) beeinflusst die Wirksamkeit nicht [53]. Diese wird aber entscheidend von der Höhe der Erhaltungsdosis beeinflusst [54]. Falls Risikofaktoren nicht abgestellt werden können, kann die Erhaltungsdosis bei gefährdeten Personen von vornherein auf 200 µg erhöht werden, vor allem bei Bienengiftallergikern [55]. Bei Patienten mit Mastzellerkrankungen ist die Wirksamkeit der VIT reduziert [48].

Schutzwirkung nach Behandlungsende

Wurde das geplante Behandlungsende bei der Stichprovokation schon erreicht, sollte die VIT trotzdem noch für mindestens 6 Monate fortgesetzt werden, um das Risiko einer durch den Stich induzierten Boosterung zu reduzieren [55].

Auch nach einer erfolgreich abgeschlossenen VIT sollte in der Flugsaison weiterhin ein Notfallset mitgeführt werden, wenn Risikofaktoren vorliegen. Das gilt vor allem für Patienten, die

- weiterhin ein hohes Risiko haben, mehrfach gestochen zu werden, wie z. B. Imker oder Gärtner,
- während der Immuntherapie immer wieder allergische Reaktionen hatten oder
- erhöhte Serumtryptasekonzentrationen oder eine Mastozytose haben [11].

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Matysiak J et al. Diagnosis of hymenoptera venom allergy—with special emphasis on honeybee (*Apis mellifera*) venom allergy. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20: 875–9.
2. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1467–76.
3. Bokanovic D et al. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy* 2011; 66: 1395–6.
4. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–9.
5. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960–1980. *Allergy* 1983; 38: 195–200.
6. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 451–2.
7. Worm M, Hompes S. Das deutschsprachige Anaphylaxie-Register – Aktueller Stand und Perspektiven. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2012; 55: 380–4.
8. Przybilla B et al. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J* 2011; 20: 318–39.
9. Bonifazi F et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459–70.
10. Golden DB. Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 289–93.
11. Krishna MT et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1201–20.
12. Bilo BM, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy* 2011; 3: 229–46.
13. Alvarez-Cuesta E et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl 82): 1–20.
14. Pitsios C et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897–909.
15. Stoevesandt J et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 747–55.
16. Rueff F, Przybilla B. [Venom immunotherapy. Side effects and efficacy of treatment]. *Hautarzt* 2008; 59: 200–5.
17. Kleine-Tebbe J et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2009; 18: 508–37.
18. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to hymenoptera sting. *N Engl J Med* 1974; 290: 1223–7.
19. Hemmer W. [Cross reactions between Hymenoptera venoms from different families, genera and species]. *Hautarzt* 2014; 65: 775–9.
20. Roll A, Schmid-Grendelmeier P. Ultrarush immunotherapy in a patient with occupational allergy to bumblebee venom (*Bombus terrestris*). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 305–7.
21. Stern A, Wuthrich B, Mullner G. Successful treatment of occupational allergy to bumblebee venom after failure with honeybee venom extract. *Allergy* 2000; 55: 88–91.
22. Michils A et al. Early effect of ultrarush venom immunotherapy on the IgG antibody response. *Allergy* 2000; 55: 455–62.
23. Bernstein JA et al. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994; 73: 423–8.
24. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 226–30.
25. van der Zwan JC et al. Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1329–31.
26. Yunginger JW et al. Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 340–7.
27. Gillman SA et al. Venom immunotherapy: comparison of “rush” vs “conventional” schedules. *Ann Allergy* 1980; 45: 351–4.
28. Golden DB et al. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 620–4.
29. Laurent J et al. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 94–6.
30. Tarhini H et al. Safety of venom immunotherapy administered by a cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1198–9.
31. Brockow K et al. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 458–63.
32. Reimers A, Hari Y, Muller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000; 55: 484–8.
33. Rueff F et al. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy* 2004; 59: 589–95.
34. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy - how early is it effective? *Allergy* 2010; 65: 391–5.
35. Roy SR et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 82–6.
36. Sturm G et al. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 928–33.
37. Gastaminza G et al. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 470–4.
38. Møllerup MT et al. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1423–9.
39. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55: 1005–10.
40. Birnbaum J et al. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 58–64.
41. Haeberli G et al. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216–20.
42. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606–10.
43. Rueff F et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 105–11e5.
44. Steiss JO, Jodicke B, Lindemann H. A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 148–50.
45. Muller UR, Ring J. When can immunotherapy for insect sting allergy be stopped? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 324–8; quiz 329–30.
46. Golden DB et al. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 435–42.
47. Golden DB et al. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 579–87.
48. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1027–32.
49. Rueff F, Przybilla B. Nebenwirkungen und Erfolg der Insektengifthyposensibilisierung. *Allergo J* 2005; 14: 560–8.
50. Erdmann SM et al. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 2004; 59: 1102–9.
51. Hipler UC et al. Untersuchungen zur Verlaufskontrolle der Hyposensibilisierung mit Hilfe des Zellantigenstimulationstests (CAST). *Allergologie* 2001; 24: 9–13.
52. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529–35.
53. Patella V et al. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and a Slow Conventional Protocol. *J Allergy (Cairo)* 2012; 192192.
54. Golden DB et al. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 370–4.
55. Rueff F, Przybilla B. [Sting challenge: indications and execution]. *Hautarzt* 2014; 65: 796–801.

Periphere pulmonale Embolien nach Venenverödung durch Polidocanol (Aethoxysklerol) – ein Casereport

I. Feichtinger¹, F. Wantke²

Kurzfassung: Wir berichten von einer 55-jährigen Patientin, welche nach einer Verödung der Vena saphena magna und der Vena poplitea die seltene Komplikation einer Pulmonalembolie entwickelte.

Schlüsselwörter: Venensklerosierung, Polidocanol, Pulmonalembolie

Abstract: Case-report. We report of a 55-year old woman, who developed the rare complication of pulmonary thromboembolism after venoscle-

rosis of the vena saphena magna and vena poplitea using Polidocanol. *J Pneumologie* 2016, 4 (1): 43–4.

Keywords: venous sclerotherapy, Polidocanol, pulmonary thromboembolism

■ Einleitung

Aethoxysklerol (Lauromacrogol 400, Polidocanol) wird seit Jahren in der Verödungstherapie von Varizen, Hämorrhoiden und Ösophagusvarizen sowohl bei stationären als auch bei ambulanten Patienten eingesetzt [1].

■ Fallbericht

Wir berichten von einer 55-jährigen Patientin (167 cm, 54 kg, Sprechstundenhilfe), deren Anamnese bis auf eine Operation eines offenen Foramen ovale als Kind unauffällig ist. Die Patientin ist sportlich aktiv, Nichtraucherin und immer gesund gewesen.

Am 16.10.2015 präsentiert sich die Patientin mit Unwohlsein, Krankheitsgefühl und einer Körpertemperatur bis 38° C. Am 19.10. entwickelt sie atemabhängige Thoraxschmerzen rechts, aber kaum Husten. In der Lungendurchleuchtung vom 19.10. finden sich mehrere flau Infiltrate im rechten Unterlappen.

Anamnestisch berichtet die Patientin, dass vor 10 Tagen eine ambulante Verödung der Vena saphena magna sinistra sowie der Vena poplitea sinistra mit Aethoxysklerol von einem Gefäßchirurgen vorgenommen wurden.

Unter dem Verdacht auf periphere Pulmonalembolien, beziehungsweise auf Infarktpneumonie rechts, wurde am 19.10. nach der Durchleuchtung eine Computertomographie des Thorax durchgeführt. In der Thorax-CT werden mehrere rundliche Raumforderungen

im rechten Unterlappen sowie eine Raumforderung im Mittellappen beschrieben (Abbildung 1A, 1C). Eine stationäre Aufnahme zur weiteren Abklärung wird von der Patientin abgelehnt.

Die Duplexsonographie der Becken- und Beinvenen links zeigte keinen Nachweis einer rezenten Thrombose der tiefen Beinvenen bei Status post Schaumembolisation der Vena saphena magna sinistra.

Blutuntersuchungen vom 19.10 zeigten einen grenzwertig positiven Befund im D-Dimer-Schnelltest, die Leukozyten lagen mit 8,3 G/l im Normbereich, Blutsenkung 6/17. Das CRP lag

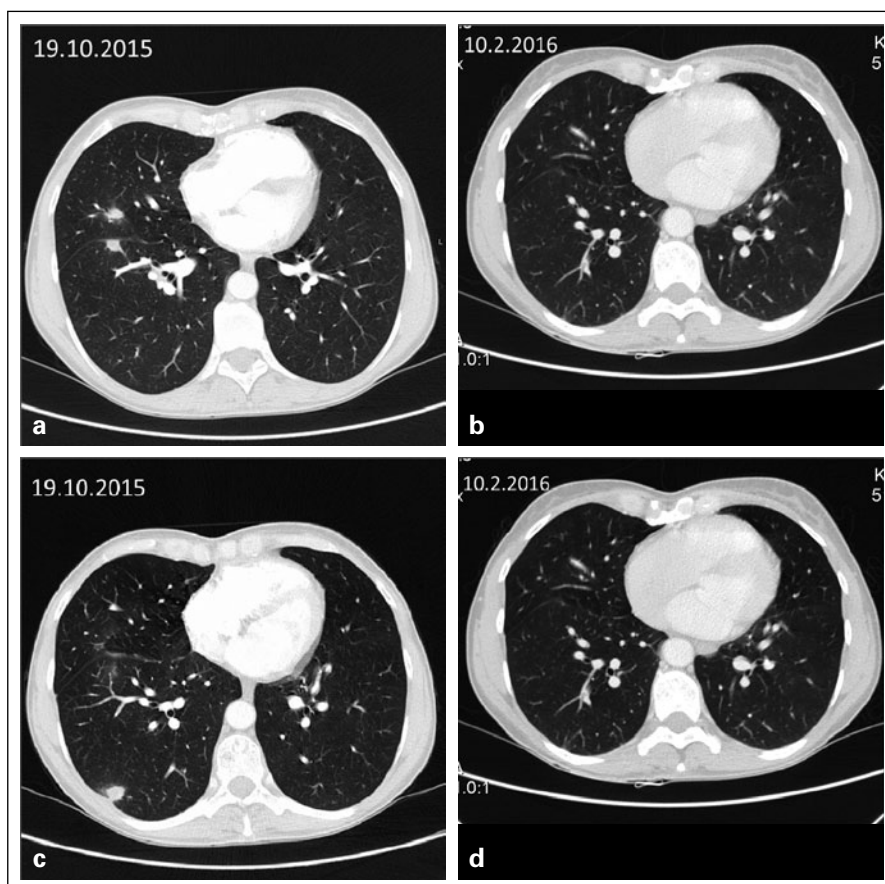


Abbildung 1: Thorax-CT vom 19.10.2015 (A, C) und 10.2.2016 (B, D)

Aus der ¹Ordination Dr. Feichtinger, Tulln, und ²Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Ilona Feichtinger, Fachärztin für Lungenheilkunde, A-3430 Tulln, Heinrich-Öschl-Gasse 19/2/6, e-mail: illona.feichtinger@gmx.at

mit 2,2 mg/dl (< 0,5 mg/dl) über dem Normwert, die GGT lag mit 47 U/l im Normbereich.

Unter der Verdachtsdiagnose von Infarktpneumonien bei Status post Venenverödung erhält die Patientin eine Antikoagulation mit Fraxiparin sowie aufgrund der erhöhten Temperatur eine Antibiose mit Moxifloxacin 400 mg 1× täglich.

Die Thorax-CT-Kontrolle von 30.10. zeigte bereits eine Rückbildungstendenz der Unterlappen- und Mittellappenveränderungen. Eine Beurteilung, ob es sich um Pulmonalembolien handelt, war bei der Untersuchung aufgrund ungeeigneter Technik nicht möglich gewesen. Eine vorgeschlagene Ventilations- und Perfusions-Szintigraphie wurde von der Patientin aber auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung (2 × CT-Thorax) abgelehnt. Eine orale Antikoagulation wird für 3 Monate angesetzt.

Die Patientin ist seit Ende Oktober 2015 vollkommen beschwerdefrei. Die beschriebenen Rundinfiltrate haben sich im Thorax-CT von Februar 2016 praktisch vollständig rückgebildet, es bestehen allerdings abschnittsweise diskret inhomogene Dichteanhebungen (Abbildung 1B, 1D).

■ Diskussion

Wir nehmen an, dass die beschriebene Patientin an peripheren Pulmonalembolien und konsekutiver Infarktpneumonie nach Venensklerosierung mit Aethoxysklerol gelitten hat. Da die Infiltrationen sich zirkulär, eher scharf begrenzt präsentieren und um die peripheren Pulmonalarterien gruppiert liegen, ist auch eine lokale Reaktion auf das Aethoxysklerol in den Emboli möglich. Auch ist Fieber als unspezifische Reaktion nach der Venensklerosierung beschrieben. Eine ursprünglich differentialdiagnostisch diskutierte maligne Lungenerkrankung erscheint rein vom klinischen Verlauf der raschen Rückbildung der Herde unwahrscheinlich.

In einem Tiermodell konnten Pulmonalembolien nach der peripher-venösen Applikation von Aethoxysklerol nachge-

wiesen werden. Dreißig Tage nach der Injektion konnten in der Lungenhistologie Zeichen einer chronischen Inflammation gesehen werden [2]. Wieweit die bei unserer Patientin als „abschnittsweise diskret inhomogene Dichteanhebungen“ beschriebenen Veränderungen einer chronischen Inflammation entsprechen, muss offen bleiben.

Bei der Sklerosierung von Ösophagusvarizen kann es in seltensten Fällen zu zum Teil fatalen Pulmonalembolien kommen [3, 4]. In der Behandlung von venösen Malformationen sind Pulmonalembolien in 0,25 % der Anwendungen beschrieben [5].

Bei Menschen werden Pulmonalembolien nach der Gabe von Aethoxysklerol laut Produktinformationsblatt als sehr selten (< 0,01 %) beschrieben. Eine französische Studie berichtet von einem Fall [6]. In einer Untersuchung an 232 Patienten, bei denen mittels Aethoxysklerol eine Embolisation der Vena saphena magna durchgeführt wurde, trat keine einzige Pulmonalembolie auf [7].

Zusammenfassend handelte es sich um Pulmonalembolien nach Aethoxysklerolbehandlung, einem aufgrund der spärlichen Literaturzitate äußerst seltenen Krankheitsbild.

Literatur:

1. Rabe E, Pannier F. Sclerotherapy in venous malformation. *Phlebology* 2013; 28 (Suppl 1): 188–91.
2. Grandi L, Grandi RA, Tomasi CD, da Rocha JL, Cardoso V, Dal-Pizzol F. Acute and chronic consequences of polidocanol foam injection in the lung in experimental animals. *Phlebology* 2013; 28: 441–4.
3. Tsokos M, Bartel A, Schoel R, Rabenhorst G, Schwert WB. Fatal pulmonary embolism after endoscopic embolization of downhill esophageal varix. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 691–5.
4. Witthoft T, Homann N, Dödt C, Ludwig D. Massive pulmonary embolism after endo-

scopic therapy for gastric variceal bleeding. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 383–6.

5. Qiu Y, Chen H, Lin X, Hu X, Jin Y, Ma G. Outcomes and complications of sclerotherapy for venous malformations. *Vasc Endovascular Surg* 2013; 47: 454–61.

6. Nassif A, Coevoet V, Resten A et al. Pulmonary embolization from migration of sclerotherapy material. *J Radiol* 2001; 82: 583–5.

7. Todd KL 3rd, Wright DJ; VANISH-2 Investigator Group. The VANISH-2 study: a randomized, blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of polidocanol endovenous microfoam 0.5% and 1.0% compared with placebo for the treatment of saphenofemoral junction incompetence. *Phlebology* 2014; 29: 608–18.

Für Sie gelesen

■ Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Siddiqui SH et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 523–5.

Einleitung

Es konnte ein Zusammenhang zwischen Eosinophilie im Blut und einem signifikanten Anteil von COPD-Exazerbationen gezeigt werden, mit Auswirkungen auf die klinische Response von systemischen Kortikosteroiden [1–3].

Die FORWARD-Studie [4] war eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie: Über 48 Wochen wurden Patienten mit schwerer COPD und Exazerbationen in der Anamnese entweder mit einer extrafeinen Fixkombination von Beclometason-Dipropionat/Formoterol-Fumarat (BDP/FF) oder mit einer FF-Monotherapie behandelt und die Wirksamkeit miteinander verglichen. In der Post-Hoc-Analyse wurden die Patienten nach ihrer Eosinophilanzahl im Blut stratifiziert, um den Zusammenhang beider Behandlungsoptionen und den unterschiedlichen Eosinophilenwerten zu untersuchen.

Methoden

Die Patienten (n = 1184) wurden in vier Quartilen-Gruppen nach folgenden Kriterien eingeteilt: Ausgangs-Eosinophilenwerte, Exazerbationsraten, Veränderungen von Pre-Dose FEV1 und des St. George's Respiratory Questionnaire- (SGRQ-) Gesamtscores über 48 Wochen. Daraus wurde ein prädiktives, mathematisches Modell für zukünftige Exazerbationen entwickelt.

Ergebnisse

Mit dem Anstieg der Eosinophilenwerte konnte in der FF-Gruppe eine steigende Exazerbationsfrequenz beobachtet werden. Dabei war die Behandlungsdifferenz über 48 Wochen zwischen den BDP/FF- und FF-Gruppen im Quartil mit der höchsten Blut-Eosinophil-An-

zahl (> 279,8 / μ L) am größten (Abbildung 1). Innerhalb dieser Quartile konnte eine signifikante Reduktion der Exazerbationsrate um 46 %, eine klinisch relevante Verbesserung von 102 ml des Pre-Dose-FEV1 und eine Verbesserung des SGRQ-Scores um 5,9 Einheiten zugunsten der BDP/FF-Einnahme festgestellt werden. Das prädiktive Modell konnte zeigen, dass das Risiko von Exazerbationen in der BDP/FF-Gruppe von der Anzahl der Bluteosinophilen nicht beeinflusst wurde.

Diskussion

Das Vorhandensein einer signifikanten Blut-Eosinophilie scheint mit einer besseren Ansprechrate auf ICS/LABA-Therapie zusammen zu hängen. Das deutet darauf hin, dass diese Patienten bei einer zusätzlichen Gabe von ICS einen Benefit haben. Die Autoren konnten ein konstantes Muster der größten Behandlungseffekte bei jenen Patienten mit den

höchsten Blut-Eosinophilenwerten aufzeigen.

Die periphere Blut-Eosinophilie könnte COPD-Patienten mit einem besonders guten Ansprechen auf eine ICS/LABA-Therapie identifizieren, möglicherweise aufgrund des Entzündungsprofils, das gut auf eine ICS-Behandlung anspricht.

Weitere prospektive Studien sind nötig, um die Rolle der Blut-Eosinophilen als Biomarker für das Ansprechen auf eine Inhalationstherapie bei COPD zu evaluieren.

Die Redaktion

Literatur:

1. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 662–71.
2. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114–21.
3. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 48–55.
4. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, Paggiaro PL, et al.; FORWARD Investigators. Extrafine beclomethasone / formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med* 2014; 108: 1153–62.

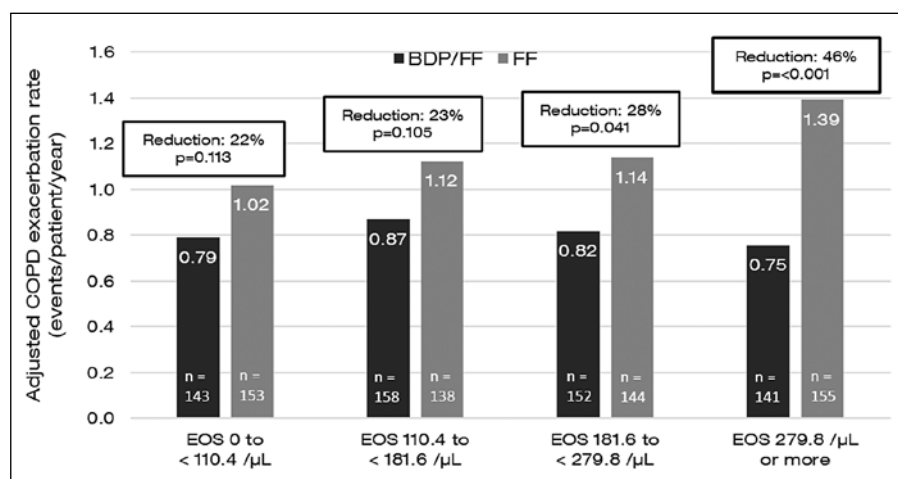


Abbildung 1: Adjustierte COPD-Exazerbationsrate (events / patients / year) mit BDP/FF (schwarze Balken) und FF (graue Balken), stratifiziert nach Ausgangs-Eosinophilen-Werte-Quartile. (Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2016 American Thoracic Society. From: Siddiqui et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 523–5. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal for the American Thoracic Society.)

Für Sie gelesen

■ Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype

Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 497–506

Einleitung

Die Asthma-Management-Guidelines empfehlen ein schrittweises Vorgehen mit inhalativen Kortikosteroiden als First-line-Therapie und Second-line-Medikamente (meist Beta-2-Agonisten) als Zusatztherapie. Dieses Vorgehen wird an die Symptome, den Inhalator-Gebrauch sowie die Lungenfunktion adaptiert.

Die kleinen Atemwege („Small Airways“) der distalen Lunge werden auch „stille Zone“ genannt, da sie bei Asthmapatienten schwierig zu beurteilen und zu behandeln sind. Mittels Wedged-Bronchoskopie konnte im distalen Bereich der Lunge ein hoher Atemwegswiderstand bei Patienten mit Atemfluss-Obstruktion gezeigt werden [1–3].

Der Small-Airways-Asthma-Phänotyp

Steigende Evidenz unterstützt die These, dass bei Asthmapatienten mit beeinträchtigter Small-Airways-Funktion ein eigener klinischer Phänotyp vorliegt. Die Patienten haben eine schlechte Krankheitskontrolle, aber in der konventionellen Lungenfunktionsmessung (FEV1) relativ normale Werte. Mittels Spirometrie, Impulsoszillometrie, Plethysmographie, Stickstoff-Atemstoßtest und Bildgebung können die verschiedenen Aspekte der Small-Airways-Funktion untersucht werden. Eine persistierende Dysfunktion der kleinen Atemwege liegt vor bei normaler Lungenfunktion (FEV1) in Verbindung mit einer reduzierten FEF_{25–75}, mit einer abnormalen Resistenz der Atemwege bzw. der

Reaktanzareale, einem Anzeichen von Air-Trapping (Verschluss- und Residual-Volumen) sowie einer abnormalen Ventilations-Heterogenität.

Alternativ könnte eine Dysfunktion der kleinen Atemwege ein früher Indikator der Krankheit sein.

Management der Small-Airways-Dysfunktion

Konventionelle grobkörnige Inhalatoren (Partikel > 2 µm) erreichen möglicherweise nicht die kleinen Atemwege bei Asthmapatienten und können daher eine wichtige Komponente des asthmatischen Erkrankungsprozesses (Abbildung 1) nicht behandeln. Die zielgenaue Versorgung der gesamten Lunge mit extrafeinen Partikel-Formulierungen (kleiner als 2 µm) von inhalativen Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit langwirksamen Beta-2-Agonisten könnte eine verbesserte Langzeit-Asthma-Kontrolle mit entsprechender Verbesserung der Small-Airways-Funktion ergeben, wie dies auch in Real-life-Studien gezeigt werden konnte [4–7].

Es werden nun prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien mit extrafeinen Partikel-Inhalatoren für Patienten mit dem Small-Airway-Asthma-Phänotyp benötigt.

Die Redaktion

Literatur:

1. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22: 395–401.
2. Mead J. The lung's „quiet zone“. *N Engl J Med* 1970; 282: 1318–9.
3. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 447–52.
4. Barnes N, Price D, Colice G, et al. Asthma control with extrafine-particle hydrofluoroalkane-beclomethasone vs. large-particle chlorofluorocarbon-beclomethasone: a real-world observational study. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1521–32.
5. Price D, Thomas M, Haughney J, et al. Real-life comparison of beclomethasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir Med* 2013; 107: 987–1000.
6. Colice G, Martin RJ, Israel E, et al. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 45–54.
7. Price D, Martin RJ, Barnes N, et al. Prescribing practices and asthma control with hydrofluoroalkane-beclomethasone and fluticasone: a real-world observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 511–8.

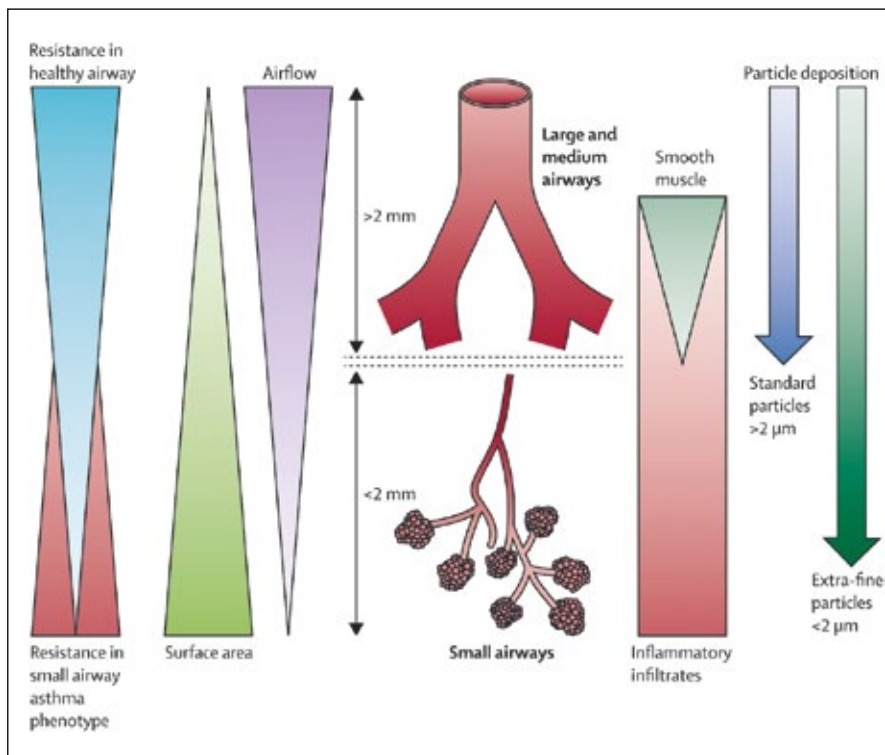


Abbildung 1: Small-Airway-Asthma-Phänotyp (Reprint with permission from [Lipworth B et al. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 497–506], © The Lancet)

In gesunden Atemwegen kommt es im Verlauf von den großen (> 2 mm Durchmesser) zu den kleinen Atemwegen (< 2 mm Durchmesser) zu einer Reduktion des Widerstandes, der Atemflussgeschwindigkeit, zu einer Verringerung von glatten Muskelzellen in den Bronchialwänden bei einer Zunahme der Querschnittsoberfläche. Bei Asthma treten muköse entzündliche Exsudate in der gesamten Lunge auf, welche den peripheren Widerstand bei Patienten mit dem Small-Airways-Phänotyp erheblich erhöhen. Partikel mit einer Größe von > 2 µm erreichen nur die proximalen Atemwege, wogegen extrafeine Partikel mit einer Größe von < 2 µm auch die distalen Atemwege erreichen und daher die sogenannte „quiet zone“ erschließen können.

Götter in Weiß – Heiteres aus der Welt der Medizin



Von Benedikt Kobel,
Karikaturist
und Staatsopern-Tenor

1. Auflage 2015, 96 Seiten,
ISBN 978-3-99050-019-4
Erschienen im Amalthea-Verlag
Preis: 19,95 EUR

„Mit der Gesundheit ist (nicht) zu spaßen“

Wussten Sie, dass der französische Arzt Joseph-Ignace Guillotin bereits im 18. Jahrhundert ein unfehlbares Mittel gegen alle Krankheiten und Wehwehchen entwickelte? Dass Sie bei der Rettung in Notsituationen erst einmal verbunden werden? Dass Vorbeugemedizin wörtlich zu verstehen ist? Ärzte und Patienten verbindet seit der Geburtsstunde der Medizin eine besondere Beziehung. Dass diese mitunter von so mancher Schulle und bitteren Pille geprägt ist, lässt sich nicht leugnen. Benedikt Kobel nimmt mit gespitzter Zeichenfeder den medizinischen Alltag pointiert-ironisch und liebevoll-boshaft aufs Korn.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2 **Foster 200/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, Druckgasinhalation, Lösung Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):** Jeder Sprühstoß (aus dem Dosierventil) enthält 200 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 177,7 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,1 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AK08 Anwendungsgebiete: Asthma Foster ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (inhalatives Kortikosteroid und lang wirkender Beta-2-Agonist) angezeigt ist: • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnell wirkenden Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Foster ist indiziert zur Anwendung bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. **Hilfsstoffe:** Norfluran (HFA-134a), Ethanol wasserfrei, Salzsäure Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** 23.09.2015

FOSTER NEXThaler 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation, Pulver zur Inhalation Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede gemessene Einzeldosis (10 mg) des Pulvers zur Inhalation enthält: 200 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 158,8 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 4,9 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AK08 Anwendungsgebiete: Foster Nexthaler ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirkendem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirkenden Beta-2-Agonisten zur ‚bedarfsweisen‘ Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Foster Nexthaler wird bei Erwachsenen angewendet. Hinweis: Es gibt keine relevanten klinischen Daten von Foster Nexthaler zur Behandlung akuter Asthmaanfälle. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die aktiven Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** 23.09.2015

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR PNEUMOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, welche die Erkrankungen der Lunge und der Atemwege betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Prosch H. Die Radiologie der kleinen Atemwege bei COPD J Pneumologie 2013; 1: 15–8.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert

wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. + 43 (0) 2231/61258-0
Fax + 43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/pneumologie