

# PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



## TOPIC

Die KiGGS-Studie –  
Gesundheits-Survey  
bei Kindern und Jugendlichen

## TOPIC

GINIplus und LISA –  
Epidemiologie allergischer  
Erkrankungen in der Kindheit

## TOPIC

Die PASTURE-Geburtskohorte –  
prospektive Langzeitstudie  
zum „Bauernhofeffekt“

## GESUNDHEITSPOLITIK

Deutscher Ärztetag:  
Abschaffung der Weiterbildungs-  
zeiten in der Allergologie

# INHALT / IMPRESSUM

## TOPIC

### 4 Die KiGGS-Studie – epidemiologische Allergieforschung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Vor dem Hintergrund der in den 1990er Jahren noch lückenhaften Informationen zur gesundheitlichen Lage von Kindern und Jugendlichen in Deutschland hat das Robert Koch-Institut die „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) konzipiert und mit Finanzierung des Forschungs- und des Gesundheitsministeriums von 2003–2006 erstmalig durchgeführt. Heute ist die KiGGS-Studie fester Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts, welches das Ziel verfolgt, regelmäßig zuverlässige Informationen zu Gesundheitszustand, Gesundheitsverhalten und zur Gesundheitsversorgung der deutschen Bevölkerung bereitzustellen.

### 10 Epidemiologie allergischer Erkrankungen in der Kindheit

#### Die Geburtskohorten GINIplus und LISA

GINIplus (German Infant Study on the Influence of Nutrition Intervention plus Air pollution and Genetics on Allergy Development) und LISA (Influence of Lifestyle Factors on Development of the Immune System and Allergies in East and West Germany) sind zwei prospektive,

populationsbasierte Geburtskohorten aus Deutschland. Ziel beider Studien ist es, den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen, wie Heuschnupfen, Asthma und atopisches Ekzem (atopische Dermatitis), und anderer häufiger chronischer Erkrankungen von der frühen Kindheit bis ins junge Erwachsenenalter zu beschreiben sowie den Zusammenhang mit Umwelt- und Lebensstilfaktoren zu untersuchen.

### 18 Die PASTURE-Geburtskohorte

Vor dem Hintergrund der Hygiene-Hypothese wurden in den letzten Jahrzehnten viele Untersuchungen durchgeführt, um zu klären, welche Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Entwicklung von Asthma haben. In diversen Querschnittstudien ließ sich schließlich nachweisen: Asthma und andere Allergien im Kindesalter treten deutlich seltener bei Kindern auf, die sich häufig in Kuhställen aufhalten und (nach dem Abstillen) stets frische Kuhmilch getrunken hatten. Um solche Daten zu bestätigen, wurde die prospektive PASTURE-Studie (Protection against Allergy – Study in Rural Environments) konzipiert. Es wurden insgesamt 1133 Schwangere und ihre Neugeborenen aus ländlichen Regionen in Europa rekrutiert; aus Follow-up-Untersuchungen liegen aktuell Daten bis zum Alter von 11 Jahren vor.

## JOURNAL CLUB

### 25 Hygienehypothese: Über die Mikroben hinausgedacht

## WEITERE THEMEN

### 27 Gesundheitspolitik

Der Deutsche Ärztetag beschließt die Abschaffung der Weiterbildungszeiten in der Allergologie

### 32 Frage an den Allergologen

Wie lässt sich eine Penicillinallergie nachweisen?

### 33 Serie Quartheft

Spezifische Immuntherapie: Vergleichsstudien zu SIT-Präparaten sind rar

### 35 Neue Immundefekte

Schwere Influenza bei Defekt des IRF7

### 37 Umweltmedizin

Feine und ultrafeine Stäube beeinflussen wesentlich die Kindergesundheit (Teil 1)

## ELTERNRATGEBER

42 Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen: Wann? Für wen? Wie? Wie oft?

## VERANSTALTUNGEN

45 Termine

## Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 21. Jg. / Nr. 4

### Herausgeber:

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., Rathausstraße 10, 52072 Aachen, Tel. 0241/9800-486, Fax 0241/9800-259, [gpa.ev@t-online.de](mailto:gpa.ev@t-online.de), [www.gpau.de](http://www.gpau.de)

### Verlag:

iKOMM • Information und Kommunikation im Gesundheitswesen GmbH, Friesenstraße 14, 53175 Bonn, Tel. 0228/373841, Fax 0228/373840, [info@ikomm.info](mailto:info@ikomm.info), [www.ikomm.info](http://www.ikomm.info)  
Verlagsleitung: Dr. Ulrich Kümmel

### Schriftleitung:

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe, Experimentelle Pneumologie, Ruhr Universität Bochum, 44780 Bochum, [albrecht.bufe@rub.de](mailto:albrecht.bufe@rub.de);  
Dr. med. Armin Grübl, Kinderklinik München Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, StKM GmbH und Klinikum rechts der Isar (AÖR) der Technischen Universität München, Kölner Platz 1, 80804 München, [armin.gruebl@tum.de](mailto:armin.gruebl@tum.de)

### Ressortschriftleiter:

Dr. med. Peter J. Fischer, 73525 Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Dr. med. Frank Friedrichs, 52072 Aachen (Gesundheitspolitik); Dr. med. Michael Gerstlauer, Klinikum Augsburg, Klinik für Kinder und Jugendliche, 86156 Augsburg (Fragen an den Allergologen); Dr. med. Thomas Lob-Corzilius, Wielandstr. 15, 49078 Osnabrück (Umweltmedizin); Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, 26133 Oldenburg (Pädiatrische Pneumologie); Prof. Dr. med. Volker Wahn, Charité Campus Virchow, Klinik m. S. Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, 13353 Berlin (Pädiatrische Immunologie)

### Redaktion:

Dr. med. Susanne Meinrenken, Am Schäferhof 3, 28759 Bremen, [susanne.meinrenken@sprachzeug.de](mailto:susanne.meinrenken@sprachzeug.de)

Hinweis: Bei Berufsbezeichnungen sind immer beide Geschlechter gemeint, also Kinder- und Jugendärztinnen bzw. Kinder- und Jugendärzte.

### Bildnachweis:

Fotos: Prof. A. Bufe: S. 3, 25 | Fotolia: Titelseite: Monkey Business, S. 41: Comofoto, S. 45: Picture-Factory | Dr. F. Friedrichs: S. 31 Mitte | Dr. N. Harandi: S. 31 unten | Dr. Th. Spindler: S. 42, 43

### Anzeigenleitung:

iKOMM GmbH, Albrecht Habicht.  
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 4 vom 1. Oktober 2017.

### Erscheinungsweise:

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

### Bezugspreise:

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

Layout: kipconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

## Liebe Leserinnen und Leser!

„Für eine Welt ohne Allergien!“ – Das ist das Motto des diesjährigen **7 Deutschen Allergiekongresses** in Dresden, unter Federführung der GPA und den Präsidenten Christian Vogelberg (Dresden) und Lars Lange (Bonn). Ein Märchen aus Utopia oder eine denkbare Aussicht?

Was ist logischer, als für die erwarteten Perspektivdebatten auf einem solchen Kongress Daten aus Geburtskohorten zum Thema Allergieentwicklung der letzten Jahrzehnte zu präsentieren? Würden diese uns die Frage nach Utopie oder Realismus nicht beantworten können?

In Topic 1 beginnt es mit KiGGS, einer Querschnittstudie (Survey) vom Robert Koch-Institut (RKI); dargestellt werden die Daten der zweiten Welle: Das sieht aktuell nicht nach einem Leben ohne Allergien aus.

In Topic 2 folgen GINIplus und LISA, zwei prospektive populationsbasierte Geburtskohorten aus Deutschland. LISA ist rein epidemiologisch, GINIplus ist eine prospektive Interventionsstudie, die frühe Ernährungsformen vergleicht: Also gibt es doch eine Chance zu einem allergiefreien Leben?

Wir berichten nicht über die MAS-Kohorte. Wir verweisen dafür auf einen **7 Review** in *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* von Susanne Lau und Ulrich Wahn, Letzterer der Vater der Studie und Schöpfer der Hypothese zum Allergischen Marsch [1]. Zusammengefasst: 1. Die atopische Multimorbidität der Haut und der Atemwege ist sehr stark genetisch bestimmt. 2. Zwischen den Geschlechtern gibt es bemerkenswerte Unterschiede in der Krankheitsausprägung, die im Lauf der Entwicklung variieren. 3. Der frühkind-

liche Kontakt mit Innenraumallergenen ist ein eindeutiger Risikofaktor für eine frühe allergische Sensibilisierung, die Entwicklung und Persistenz des kindlichen Asthma sowie die Einschränkung der Lungenfunktion. 4. Die Entwicklung kindlicher IgE-Antikörperantworten auf Umweltallergene zeigt ein molekulares „spreading“ in den ersten Lebensjahren und geht der Krankheitsmanifestation voraus.

Der dritte Topic präsentiert eine Geburtskohorte, die das Leben auf dem Bauernhof und die Exposition gegenüber dort vorherrschenden Umweltfaktoren zum Thema gemacht hat: die Pasture-Studie. Diese Studie zeigt, dass Infekte und der Konsum von unbehandelter Kuhmilch im ersten Lebensjahr der Kinder zum Allergieschutz beitragen.

Also – bäuerliche Lebensbedingungen in jeden Haushalt und die Allergiefreiheit ist garantiert?

Der Journal-Club vertieft die Topics. Er berichtet von der Identifizierung der nicht mikrobiellen N-Glycol-Neuraminsäure als Bestandteil des Stallstaubs und belegt epidemiologisch und im Tiermodell deren allergieschützende Wirkung.

Aus unseren **Ressorts**: Volker Wahn berichtet über die genetische Störung des Interferon-regulierenden Faktors (IRF) und dessen Assoziation mit einer selektiven Infektanfälligkeit gegenüber Influenza-Viren. Bereits im Newsletter vorveröffentlicht wurde ein Interview von Frank Friedrichs mit Neda Harandi zum Abschluss des Ärztetages zur Abschaffung der Weiterbildungszeiten in der Allergologie – ein dramatischer Einschnitt in die Qualifikationsbedingungen in unserem Fach. Die Fragen an Allergologen beantwortet zum einen

Christian Denne zum Thema Penicillinallergie und Frank Friedrichs erklärt zum anderen, warum es eigentlich keine Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Applikationsarten der Spezifischen Immuntherapie gibt. Im Umweltressort schreibt Thomas Lob den ersten Teil einer ausgezeichneten Zusammenfassung zur Bedeutung der Feinstäube für die kindliche Gesundheit. Thomas Spindler präsentiert einen sehr informativen Elternratgeber zu Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen.

Wie zu erwarten sind wir noch mit vielen relevanten klinischen Fragen und Problemen der Allergologie konfrontiert. Es gibt Perspektiven zur Prävention, vieles noch utopisch, manches realistisch. Lassen wir uns nicht unterkriegen, bleiben wir dabei.

Ihnen eine gute Lektüre.

Mit den besten Grüßen,  
Ihr Albrecht Bufe

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe



Experimentelle  
Pneumologie  
Ruhr Universität  
Bochum  
44780 Bochum  
[albrecht.bufe@rub.de](mailto:albrecht.bufe@rub.de)

### Literatur

- 1 Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 May 25. pii: S1081-1206(18)30378-8





## TOPIC

# Die KiGGS-Studie – epidemiologische Allergieforschung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Roma Thamm, Elvira Mauz, Michael Thamm, Bärbel-Maria Kurth, Robert Koch-Institut, Berlin

*Vor dem Hintergrund der in den 1990er Jahren noch lückenhaften Informationen zur gesundheitlichen Lage von Kindern und Jugendlichen in Deutschland hat das Robert Koch-Institut die „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) konzipiert und mit Finanzierung des Forschungs- und des Gesundheitsministeriums von 2003–2006 erstmalig durchgeführt [4]. Heute ist die KiGGS-Studie fester Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts, welches das Ziel verfolgt, regelmäßig zuverlässige Informationen zu Gesundheitszustand, Gesundheitsverhalten und zur Gesundheitsversorgung der deutschen Bevölkerung bereitzustellen [6, 7].*

## Was ist KiGGS?

Die KiGGS-Basiserhebung wurde als Untersuchungs- und Befragungssurvey in insgesamt 167 zufällig ausgesuchten Städten und Gemeinden in Deutschland durchgeführt. Ziel war es, die Gemeindestruktur in Deutschland hinsichtlich Gemeindegröße und Regionalität adäquat abzubilden. Aus den Melderegistern der jeweiligen Einwohnermeldeämter wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 0–17 Jahren stratifiziert nach Geschlecht und Altersjahrgängen zufällig ausgewählt und dann gemeinsam mit ihren Eltern zur Studienteilnahme eingeladen. Dabei ist es gelungen, auch Heranwachsende mit Migrationshintergrund entsprechend ihrem Anteil an der deutschen Bevölkerung zur Teilnahme zu gewinnen. Insgesamt konnten umfangreiche Informationen zur gesundheitlichen Lage von 17.641 Kindern und Jugendlichen (8985 Jungen und 8656 Mädchen) erhoben werden. Als Erhebungsinstrumente wurden standardisierte medizinische Untersuchungen und motorische Tests, ein computergestütztes persönliches ärztliches Interview zu Erkrankungen sowie ein Arzneimittelin-terview eingesetzt. Darüber hinaus gaben die meisten Teilnehmenden Blut- und

Urinproben ab. Komplettiert wurde die Erhebung mit von den Eltern und ab 11 Jahren zusätzlich auch von den Kindern und Jugendlichen selbst auszufüllenden Fragebögen zu Gesundheits- und Inanspruchnahmeverhalten und dem familiären wie sozialen Lebensumfeld.

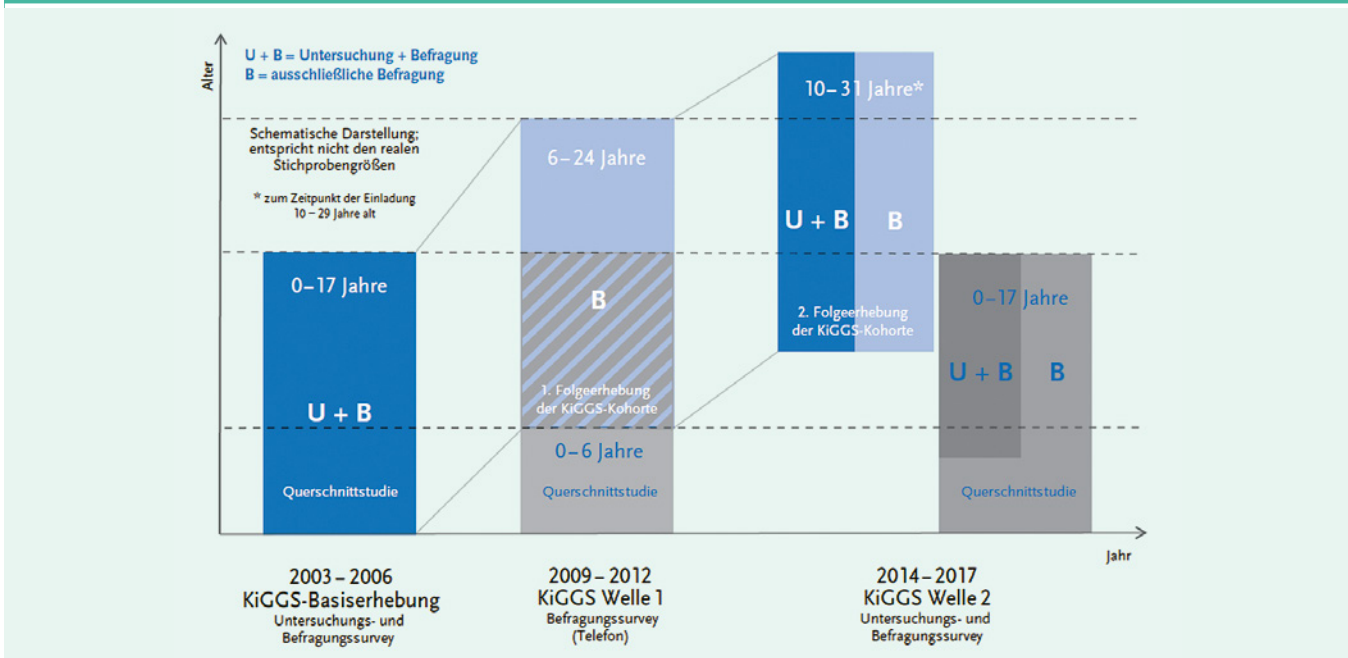
Dieser erste bevölkerungsbezogene Gesundheitsuntersuchungssurvey bei Kindern und Jugendlichen lieferte die Informationen zur Einschätzung der gesundheitlichen Lage der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen. Zusammen mit nachfolgenden Erhebungen bildete er die Ausgangsbasis zur Abschätzung repräsentativer Trends beim Gesundheitszustand und beim Gesundheitsverhalten der heranwachsenden Generation. Mit der Verstetigung des Gesundheitsmonitorings für Deutschland ist es gelungen, KiGGS als Langzeitstudie mit Quer- und Längsschnittkomponente weiterzuentwickeln [5]. In letzterer – der KiGGS-Kohorte – werden die Teilnehmenden der Basiserhebung von 2003–2006 bis ins Erwachsenenalter nachbeobachtet. Damit liegen individuelle Informationen im Lebensverlauf vor, mit denen Entwicklungen von Gesundheit und Gesundheitsverhalten in Ab-

hängigkeit von Einflussfaktoren nachgezeichnet werden können. In Abbildung 1 ist das Studiendesign von KiGGS grafisch dargestellt. Bis heute wurden mit KiGGS Welle 1 (2009–2012) und KiGGS Welle 2 (2014–2017) zwei Folgerhebungen im Abstand von jeweils ungefähr 5 Jahren realisiert [10].

**KiGGS Welle 1** wurde als computergestützte standardisierte Telefonbefragung umgesetzt [13]. Es wurden alle mittlerweile 6–24 Jahre alten Teilnehmenden der Basiserhebung erneut zur Teilnahme eingeladen, sofern sie der Wiederkontaktierung zugestimmt hatten und wieder auffindbar waren. Die Wiederteilnehmenden im Alter von 7–17 Jahren wurden zudem in die Querschnittstichprobe einbezogen und mit einer neuen zufällig aus den Melderegistern der ursprünglichen Studienorte für den Altersbereich 0–6 Jahre gezogenen Stichprobe kombiniert (Abb. 1). Sowohl für Querschnitt- als auch für längsschnittliche Auswertungen wurden spezielle Gewichtungsfaktoren erstellt [8, 9].

**KiGGS Welle 2** [10] als erneuter Untersuchungs- und Befragungssurvey beinhaltet eine neue repräsentative Querschnitterhebung für 0- bis 17-jährige Kinder

Abbildung 1. Studiendesign der KiGGS-Studie



unter Creative Commons Attribution 4.0 License nach [9]

und Jugendliche [2] sowie das zweite Follow-up der mittlerweile 10- bis 31-jährigen Teilnehmenden der KiGGS-Kohorte [9]. Für die Querschnitterhebung wurde aus den Einwohnermelderegistern der ursprünglichen Untersuchungsorte der Basiserhebung eine neue Zufallsstichprobe von Kindern und Jugendlichen gezogen. Aus dieser Gruppe wurde eine ebenfalls nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Teilstichprobe im Alter von 3-17 Jahren zur Untersuchung und Befragung

eingeladen, eine weitere Teilstichprobe von 0-17 Jahren ausschließlich zur Befragung. Für die Nachverfolgung der KiGGS-Kohorte wurden unabhängig von ihrer Teilnahme in KiGGS Welle 1 alle ehemaligen Basisteilnehmenden erneut zur Untersuchung und Befragung eingeladen, sofern sie der Wiederkontakttierung zugestimmt hatten. Waren die Teilnehmenden verzogen oder konnten bzw. wollten sie nicht am Untersuchungsprogramm teilnehmen, wurde ihnen die aus-

schließliche Befragung angeboten. Nach Abschluss der Untersuchungsphase des Surveys wurde den bisher nicht teilnehmenden jungen Erwachsenen eine Onlineerhebung angeboten, um diese bisher schwer erreichbare Gruppe besser in die Kohorte einzubinden. Auch für KiGGS Welle 2 wurden spezielle Gewichtungsfaktoren für Quer- und Längsschnit-  
tanalysen erstellt. In Tabelle 1 sind die Fallzahlen und Teilnahmequoten in allen Erhebungswellen zusammengefasst.

Tabelle 1. Eckzahlen der bisherigen Erhebungswellen der KiGGS-Studie

Studienzeit	Methodik	KiGGS Querschnitte	KiGGS-Kohorte				
		Anzahl	Alter	Response	Anzahl	Alter	Response
KiGGS-Basis 2003–2006	Befragungsdaten + Untersuchungsdaten	17.641	0–17 Jahre	67 %	Baseline analog Querschnitt (n = 17.641*)		
KiGGS Welle 1 2009–2012	Befragungsdaten	12.368	0–17 Jahre	56 %	11.995	6–24 Jahre	69 %
KiGGS Welle 2 2014–2017	Befragungsdaten	15.023	0–17 Jahre	40 %	10.853	10–31 Jahre	62 %
	Untersuchungsdaten	3567		42 %	6465		37 %

\* Ein/e Studienteilnehmende/r wünschte im Nachhinein die Löschung der personenbezogenen Informationen und der Erhebungsdaten.

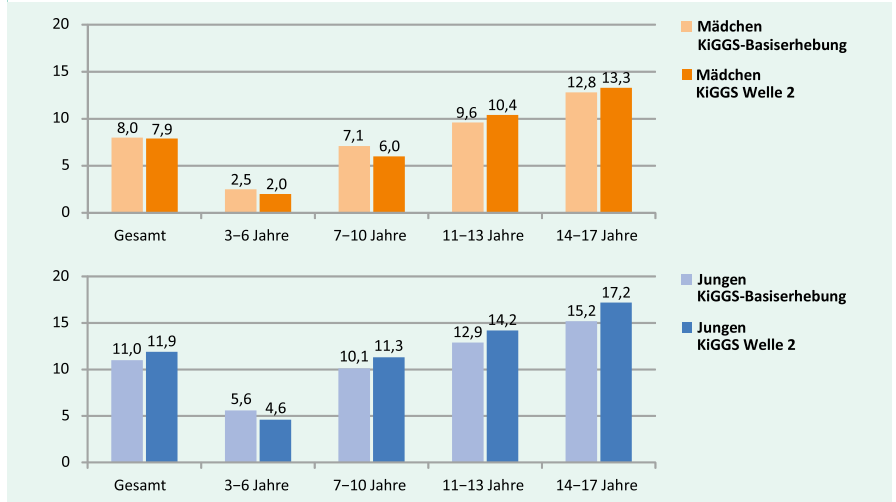
## Welche Informationen insbesondere zu allergischen Erkrankungen wurden in KiGGS erhoben?

Im Rahmen der KiGGS-Studie wurden Daten zu den häufigsten allergischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen erhoben. Dazu zählen Asthma bronchiale, allergische Rhinitis (Heuschnupfen), atopisches Ekzem (Neurodermitis) und allergisches Kontaktekzem. Die Eltern der Teilnehmenden gaben u. a. Auskunft darüber, ob ihre Kinder von den Erkrankungen betroffen sind, ob die Erkrankungen ärztlich festgestellt worden sind sowie ob, und wenn ja, welche Medikamente deswegen angewendet werden. Gefragt wurde auch nach Fehlzeiten in Kita, Schule oder Beruf aufgrund der allergischen Erkrankung. Bei Asthma wurden Fragen zum Thema Selbstwirksamkeit/Krankheitsmanagement [1] und Asthmakontrolle [11] gestellt. Spezielle Fragen zur Versorgung liefern Informationen zu durchgeführten Allergietestungen, spezifischen Immuntherapien (Hyposensibilisierung) und bei Asthma auch vertiefende Fragen zur Asthma-Behandlung. Außerdem wurde ein Arzneimittelinterview durchgeführt, in dem die Arzneimittelanwendung der letzten 7 Tage erfasst wird [3]. In Laboranalysen wurden die Blutproben auf allergische Sensibilisierungen gegen verschiedene Allergene und Allergenmischungen untersucht sowie das Gesamt-IgE bestimmt.

## Für die pädiatrisch-allergologische Praxis relevante Trendergebnisse

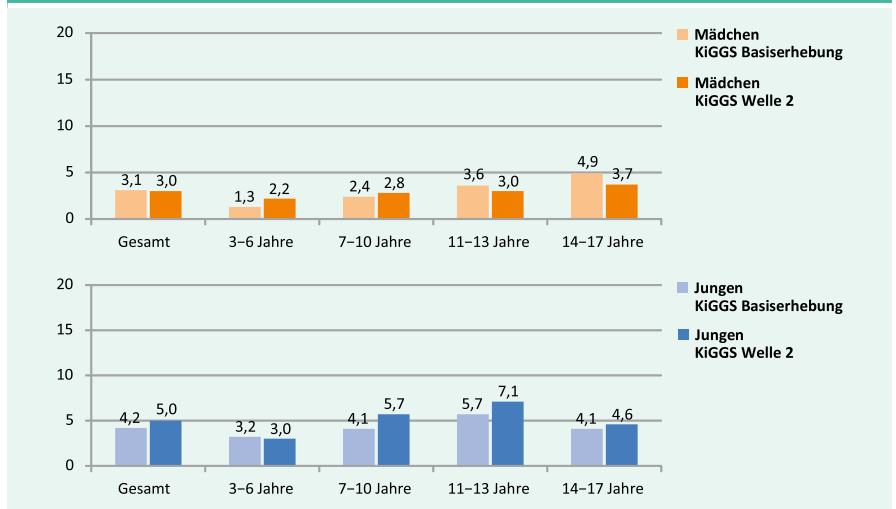
Die Daten der KiGGS-Studie belegen die hohe Public-Health-Relevanz allergischer Erkrankungen. Heutzutage beträgt der Anteil der 3- bis 17-Jährigen, die beispielsweise aktuell von Heuschnupfen betroffen sind, d. h. laut Elternangaben

Abbildung 2. Trend der 12-Monats-Prävalenz (in %) von Heuschnupfen (Elternangaben zu ärztlichen Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zwischen 2003–2006 und 2014–2017



neu erstellt anhand der Daten aus [12]

Abbildung 3. Trend der 12-Monats-Prävalenz (in %) von Asthma bronchiale (Elternangaben zu ärztlichen Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zwischen 2003–2006 und 2014–2017

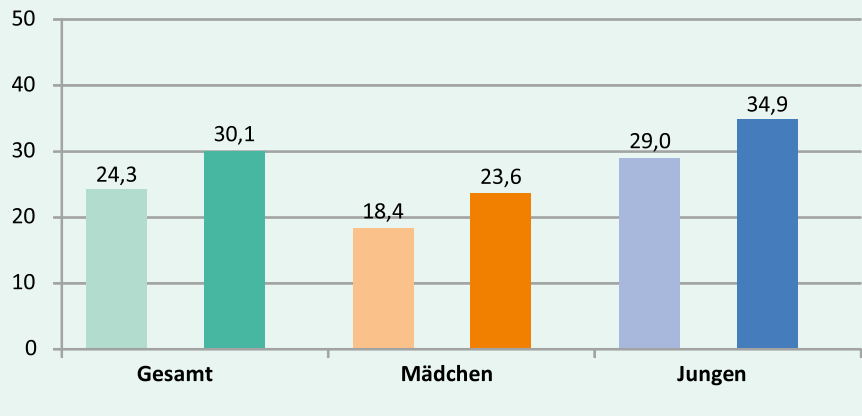


neu erstellt anhand der Daten aus [12]

eine ärztliche Heuschnupfendiagnose erhalten haben und deren Erkrankung in den letzten 12 Monaten bestand oder medikamentös versorgt wurde, 9,9% [12]. Diese sogenannte 12-Monats-Prävalenz ist in den letzten 10 Jahren unverändert hoch geblieben (KiGGS-Basiserhebung: 9,6%). Ebenfalls unverändert zu beob-

achten sind charakteristische Unterschiede nach Geschlecht und Alter, mit höherer Prävalenz bei Jungen als bei Mädchen (KiGGS Welle 2: 11,9% vs. 7,9%) und einer deutlichen Zunahme der Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter bei beiden Geschlechtern. Aus Abbildung 2 ist ersichtlich, dass jede bzw. jeder 6.

**Abbildung 4. Trend der Inanspruchnahme einer spezifischen Immuntherapie (in %) bei Heuschnupfen- u./o. Neurodermitisdiagnose und positivem Allergietest bei 11- bis 17-Jährigen zwischen 2003–2006 und 2014–2017**



neu erstellt anhand der Daten aus [12]

Jugendliche aktuell von Heuschnupfen betroffen ist.

Die 12-Monats-Prävalenz von ärztlich diagnostiziertem Asthma bronchiale bei 3- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen beträgt 4,0% (Abb. 3) [12]. Die Gesamtprävalenz hat sich im Vergleich zur KiGGS-Basiserhebung (3,7%) nicht

wesentlich verändert. Geschlechtsspezifisch betrachtet zeigen sich zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten unveränderte Prävalenzen bei Mädchen (3,1% vs. 3,0%) und ein leichter Anstieg in den Prävalenzen bei Jungen (5,0% vs. 4,2%). Dieser Anstieg geht im Wesentlichen auf höhere Prävalenzen bei Jungen der Altersgruppen 7–10 Jahre (5,7% vs.

4,1%) und 11–13 Jahre (7,1% vs. 5,7%) zurück.

In absoluten Zahlen ausgedrückt sind nach wie vor mehr als eine Million Kinder und Jugendliche von Heuschnupfen und annähernd eine halbe Million 3- bis 17-Jährige von Asthma betroffen.

Im Vergleich zur KiGGS-Basiserhebung ist der Anteil der 11- bis 17-Jährigen, die bei vorliegender Heuschnupfen- und/ oder Neurodermitisdiagnose eine Spezifische Immuntherapie erhalten bzw. erhalten haben, signifikant größer geworden. Der Anteil beträgt heute 30% [12].

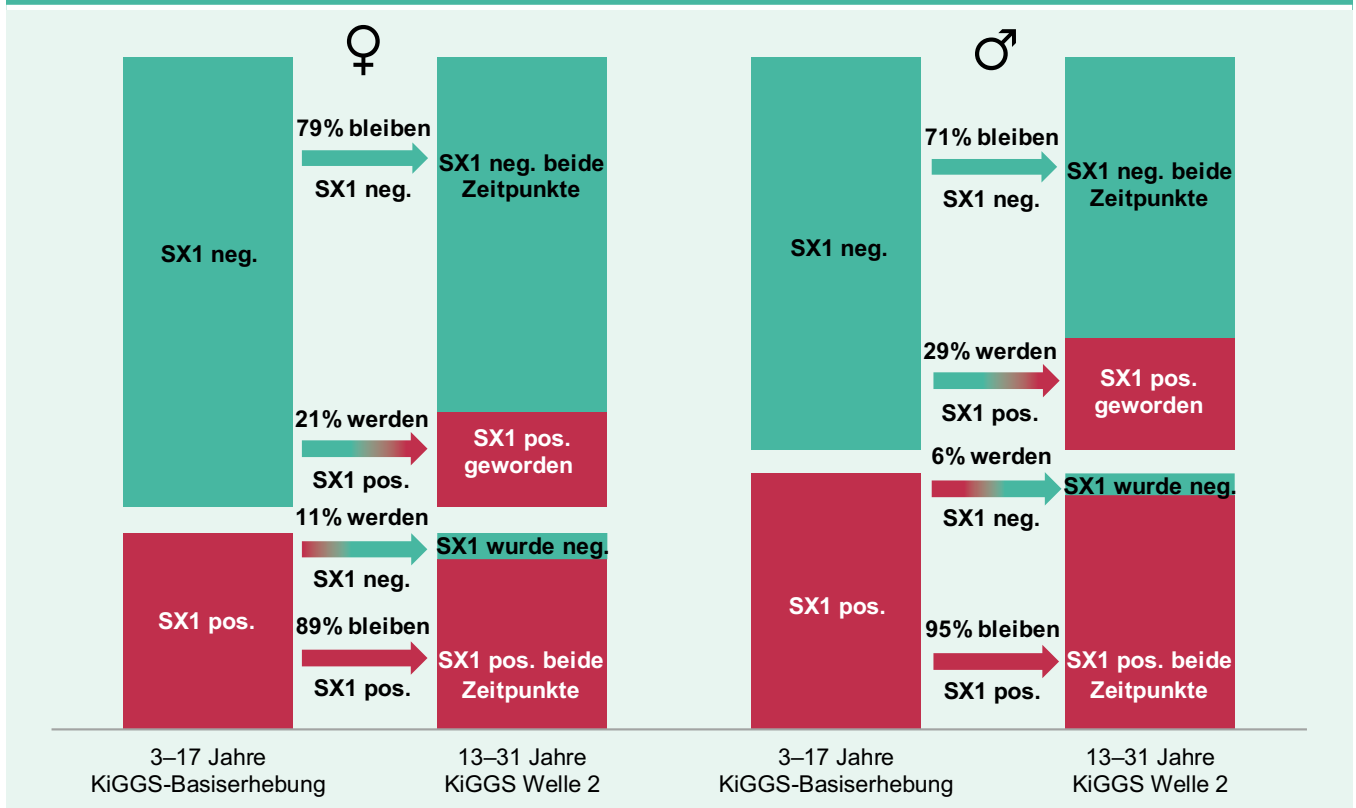
Eine umfassende Übersicht zur Epidemiologie allergischer Erkrankungen in Deutschland bei Kindern und Erwachsenen ist der 4., überarbeiteten und erweiterten Ausgabe des Weißbuch Allergie zu entnehmen [15]. Weitere Querschnittergebnisse zur Verbreitung von Allergien sind in ausführlicherer Form in der Septemerausgabe 2018 des Journal of Health Monitoring nachzulesen [16].

**Tabelle 2. Chance (Odds Ratio) für eine inzidente Asthmadignose im 1. Follow-up in Abhängigkeit von Heuschnupfen zu Baseline. Ergebnisse der KiGGS-Kohorte 2003–2012**

	Mädchen		Jungen	
	Odds Ratio [95%-Konfidenzintervall] für inzidente Asthmadignose im 1. Follow-up	p-Wert	Odds Ratio [95%-Konfidenzintervall] für inzidente Asthmadignose im 1. Follow-up	p-Wert
<b>Keine</b> Heuschnupfendiagnose zu Baseline	1,00 (Ref.)		1,00 (Ref.)	
Heuschnupfendiagnose im Alter von <b>0–6 Jahren</b> zu Baseline	<b>2,3 [1,1–4,8]</b>	<b>0,0227</b>	<b>3,6 [1,6–7,9]</b>	<b>0,0018</b>
Heuschnupfendiagnose im Alter von <b>7–10 Jahren</b> zu Baseline	1,5 [0,6–3,7]	0,4082	<b>3,3 [1,1–9,8]</b>	<b>0,0314</b>
Heuschnupfendiagnose im Alter von <b>11–17 Jahren</b> zu Baseline	2,1 [0,7–6,4]	0,1820	1,9 [0,4–8,4]	0,4123
<i>Adjustiert für:</i>				
<i>Genetisch nicht prädisponiert</i>	1,00 (Ref.)		1,00 (Ref.)	
<i>Genetisch prädisponiert</i>	<b>2,2 [1,4–3,4]</b>	<b>0,0004</b>	<b>2,2 [1,4–3,2]</b>	<b>0,0002</b>
<i>Alter zu Baseline</i>	1,0 [1,0–1,1]	0,5424	<b>0,9 [0,9–0,9]</b>	<b>≤ 0,0001</b>

aus [14]

Abbildung 5. Sensibilisierung gegen die Allergenmischung SX1 im individuellen 10-Jahres-Lebensverlauf bei Mädchen und Jungen. Ergebnisse der KiGGS-Kohorte 2003–2017 [17]



unter Creative Commons Attribution 4.0 License nach [17]

## Für die pädiatrisch-allergologische Praxis relevante Längsschnittergebnisse

Neben der zeitlichen Entwicklung auf Bevölkerungsebene durch den Vergleich von Querschnittdaten (Trend) liefern wiederholte Befragungen und Untersuchungen Ergebnisse zu individuellen Entwicklungen (Längsschnitt). Analysen der Daten der von 2009–2012 durchgeführten KiGGS Welle 1 ergaben eine kumulative 6-Jahres-Heuschnupfeninzidenz (berichtete ärztliche Diagnosen) für Kinder und Jugendliche, die in der Basiserhebung zwischen 0 und 17 Jahre alt waren, von 8,2%. Die Asthmainzidenz lag für den 6-Jahreszeitraum bei 3,4%. Unabhängig von einer genetischen Vorbelastung erhöhte ein früh aufgetretener Heuschnupfen im Alter von 0–6 Jahren das Risiko für den so-

nannten Etagenwechsel zum Asthma um das 3,6-Fache bei Jungen bzw. 2,3-Fache bei Mädchen. Bei Jungen war das Asthmarisiko auch dann statistisch signifikant erhöht, wenn der Heuschnupfen erstmals im Alter von 7–10 Jahren auftrat (Tab. 2). Die Ergebnisse untermauern die Evidenz für den bereits seit Langem postulierten Etagenwechsel anhand der größten bundesweiten Kinderkohorte [14].

Eine weitere wichtige Forschungsfrage, der mit Daten der KiGGS-Kohorte nachgegangen werden kann, ist, in welchem Ausmaß allergische Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene im Lebensverlauf bestehen bleiben, sich neu entwickeln oder auch zurückgehen. Die folgenden Ergebnisse basieren auf Messungen spezifischer IgE-Antikörper gegen die Allergenmischung SX1, einer Mischung

aus 8 häufigen Inhalationsallergenen von Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuß, Katze, Hund, Hausstaubmilbe und dem Schimmelpilz *Cladosporium herbarum*. Untersucht wurden Daten von mehr als 4.000 Mädchen und Jungen, die zu beiden KiGGS-Untersuchungszeitpunkten (Basiserhebung und KiGGS Welle 2) an der Kohortenstudie teilgenommen hatten und zum Zeitpunkt der ersten Messung 3 Jahre und älter waren. Es zeigte sich, dass jedes 5. Mädchen (21 %) und jeder 3. Junge (29 %) im Verlauf von gut 10 Lebensjahren die SX1-Sensibilisierung neu entwickelt hat (kumulative 10-Jahres-Inzidenz). Andererseits blieb eine jemals erworbene Sensibilisierung größtenteils bestehen, denn nur bei 11 % der Mädchen und 6 % der Jungen war die SX1-Sensibilisierung gut 10 Jahre später nicht mehr nachweisbar (Abb. 5) [17].



## Diskussion

Die KiGGS-Studie ist eine bundesweite Gesundheitsstudie und nicht als spezielle Allergiestudie konzipiert, liefert aber als einzige Studie in Deutschland wiederholt repräsentative Ergebnisse zum Allergiegesehen auf Bevölkerungsebene und stellt eine wichtige Datengrundlage im gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess dar. Weiterhin dienen die Daten auch als Referenz für regionale Studien.

Die Häufigkeiten von Heuschnupfen und Asthma scheinen sich in den letzten gut 10 Jahren auf hohem Niveau stabilisiert zu haben. Bei Jungen ist die Asthmahäufigkeit eher noch gestiegen, wenngleich statistisch nicht signifikant. Positiv zu bewerten ist die deutlich gestiegene Inanspruchnahme Spezifischer Immunthe-

rapien bei Jugendlichen als einzig kausale Therapie. Eine Fortführung dieses Trends ist wünschenswert, insbesondere vor dem Hintergrund, dass das Risiko für den sogenannten Etagenwechsel von Heuschnupfen zu Asthma unabhängig von einer genetischen Vorbelastung insbesondere dann erhöht ist, wenn Kinder jung, d. h. im Vor- bis Grundschulalter an Heuschnupfen erkranken. Außerdem zeigen Längsschnittuntersuchungen, dass im individuellen Lebensverlauf von gut 10 Jahren Neusensibilisierungen gegen die SX1-Allergenmischung wichtiger Inhalationsallergene deutlich häufiger waren als Remissionen. Zudem scheint eine einmal erworbene SX1-Sensibilisierung größtenteils bestehen zu bleiben. Diese Ergebnisse unterstützen die Empfehlung, bei Vorliegen von Symptomen mit einer Spezifischen Immuntherapie auch bei jüngeren Kindern nicht zu lange abzuwarten.

Um auch in Zukunft belastbare Daten zur Verbreitung und zur Entwicklung allergischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu erhalten, ist ein kontinuierliches, bevölkerungsbezogenes Allergie- und Sensibilisierungsmonitoring notwendig, begleitet von vertiefenden Studien zum besseren Verständnis der Ursachen für die Fehlregulation des Immunsystems sowie der Risiko- und Schutzfaktoren.

### Dr. Roma Thamm

Robert Koch-Institut  
Abt. Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring  
General-Pape-Str. 62-66 | 12101 Berlin  
[thammr@rki.de](mailto:thammr@rki.de)

*Die Erstautorin und alle Koautoren geben an, dass kein Interessenskonflikt vorliegt.*

## Literatur

- Freund T, Gensichen J, Goetz K, Szecsenyi J, Mahler C. Evaluating self-efficacy for managing chronic disease: psychometric properties of the six-item Self-Efficacy Scale in Germany. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2013; 19: 39-43
- Hoffmann R, Lange M, Butschalowsky H et al. Querschnitterhebung von KiGGS Welle 2 – Teilnehmendengewinnung, Response und Repräsentativität. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3: 82-96
- Knopf H: Arzneimittelanwendung bei Kindern und Jugendlichen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2007; 50: 863-870
- Kurth B-M, Kamtsiuris P, Hölling H et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: design of the German KiGGS-Study. *BMC Public Health* 2008; 8: 196
- Kurth B-M, Kamtsiuris P, Hölling H, Mauz E. Strategien des Robert Koch-Instituts zum Monitoring der Gesundheit von in Deutschland lebenden Kindern und Jugendlichen. *Kinder- und Jugendmedizin* 2016; 16: 176-183
- Kurth B-M, Ziese T, Tiemann F. Gesundheitsmonitoring auf Bundesebene. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 2005; 48: 261-272
- Kurth B-M. Das RKI-Gesundheitsmonitoring – was es enthält und wie es genutzt werden kann. *Public Health Forum* 2012; 4: e1-4. e3
- Lange M, Butschalowsky HG, Jentsch F et al. KiGGS Study Group: Die erste KiGGS-Folgebefragung (KiGGS Welle 1). Studiendurchführung, Stichprobendesign und Response. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2014; 57: 747-761
- Lange M, Hoffmann R, Mauz E et al. Längsschnitterhebung von KiGGS Welle 2 – Erhebungsdesign und Fallzahlentwicklung der KiGGS-Kohorte. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3: 97-113
- Mauz E, Gößwald A, Kamtsiuris P et al. Neue Daten für Taten. Die Datenerhebung der KiGGS Welle 2 ist beendet. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2: 2-27
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M et al. Development of the asthma control test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 113(1): 59-65
- Poethko-Müller C, Thamm M, Thamm R. Heuschnupfen und Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3: 55-59
- Robert Koch-Institut: KiGGS – Kinder- und Jugendgesundheitsstudie Welle 1. Projektbeschreibung. In *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2011.
- Schmitz R, Poethko-Müller C, Thamm M. Entwicklung allergischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen – Ergebnisse der KiGGS-Kohorte. *Allergo J Int* 2016; 25: 188
- Thamm R, Hey I, Thamm M. Epidemiologie allergischer Erkrankungen: Prävalenzen und Trends in Deutschland. In: Klimek L, Werfel T, Vogelberg C (Hrsg.) *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage, München: Urban & Vogel; 2018 (im Druck).
- Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018 (im Review). *Journal of Health Monitoring* 2018; 3(3): 3-18
- Thamm R, Poethko-Müller C, Thamm M. Allergische Sensibilisierungen im Lebensverlauf – Ergebnisse der KiGGS-Kohorte. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3: 71-75

## TOPIC

# Epidemiologie allergischer Erkrankungen in der Kindheit

## Die Geburtskohorten GINIplus und LISA

Marie Standl<sup>1</sup>, Tamara Schikowski<sup>2</sup>, Claudia Flexeder<sup>1</sup>, Carla Harris<sup>1,3</sup>, Sibylle Koletzko<sup>3</sup>, Irina Lehmann<sup>4,5</sup>, Carl-Peter Bauer<sup>6,7</sup>, Andrea von Berg<sup>9</sup>, Gunda Herberth<sup>4</sup>, Beate Schaaf<sup>9</sup>, Birgit Filipiak-Pittroff<sup>9</sup>, Holger Schulz<sup>1</sup>, Dietrich Berdel<sup>8</sup>, Joachim Heinrich<sup>1,10,11</sup>

*GINIplus und LISA sind zwei prospektive, populationsbasierte Geburtskohorten aus Deutschland. Ziel beider Studien ist es, den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen und anderer häufiger chronischer Erkrankungen von der frühen Kindheit bis ins junge Erwachsenenalter zu beschreiben sowie den Zusammenhang mit Umwelt- und Lebensstilfaktoren zu untersuchen.*

### Einleitung

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen wie Heuschnupfen, Asthma und atopisches Ekzem (atopische Dermatitis) hat in den letzten Jahrzehnten v. a. in westlichen Industrienationen stark zugenommen [21]. In diesem Zusammenhang werden Umwelt- und Lebensstilfaktoren diskutiert, die sich über den gleichen Zeitraum verändert haben und daher, zumindest teilweise, für den beobachteten Anstieg verantwortlich sein könnten.

Bei der Entstehung allergischer Erkrankungen wirken genetische Risikovarianten, Umwelt- und Lebensstilfaktoren und epigenetische Mechanismen in einem individuell unterschiedlichen Ausmaß zusammen. Die Relevanz von Umwelt- und

Lebensstilfaktoren für die Entstehung allergischer Erkrankungen ist beispielsweise durch den starken Anstieg von respiratorischen Allergien in der ehemaligen DDR nach der Wiedervereinigung mit Adaptation des westlichen Lebensstils Anfang der 1990er Jahre belegt. Inzwischen lässt sich bei Kindern kein Unterschied mehr in der Prävalenz allergischer Erkrankungen zwischen Ost- und Westdeutschland beobachten [1]. Generell sind Kinder vom Anstieg allergischer Erkrankungen stärker betroffen als Erwachsene, und häufig entstehen allergische Erkrankungen bereits früh in der Kindheit. Die Raten für Spontanremissionen variieren nach der Art der allergischen Erkrankung.

Geburtskohortenstudien, in welche die teilnehmenden Familien bereits in der

Schwangerschaft oder zur Geburt rekrutiert werden, bieten dabei die Möglichkeit, die Entstehung allergischer Erkrankungen und deren Verlauf zu beobachten und im Zusammenhang mit verschiedenen Umwelt- und Lebensstilfaktoren zu analysieren. Diese Langzeitstudien ermöglichen es, transiente und persistierende Krankheitsbilder zu unterscheiden und altersgruppenspezifisch auszuwerten. Ein weiterer Vorteil ist die prospektive Erfassung der relevanten Umwelt- und Lebensstilfaktoren, wodurch sich eine Verzerrung durch eine selektive Erinnerung reduzieren lässt. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass in Beobachtungsstudien, anders als in Interventionsstudien, die Kausalität nicht immer eindeutig beurteilt werden kann.

<sup>1</sup> Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg

<sup>2</sup> IUF: Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf

<sup>3</sup> Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der LMU, München

<sup>4</sup> Department Umweltimmunologie und Core Facility Studien, Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung: UFZ, Leipzig

<sup>5</sup> Charité Universitätsmedizin Berlin und Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIG)

<sup>6</sup> Kinderklinik der Technischen Universität München

<sup>7</sup> Deutsche Rentenversicherung Bayern Süd

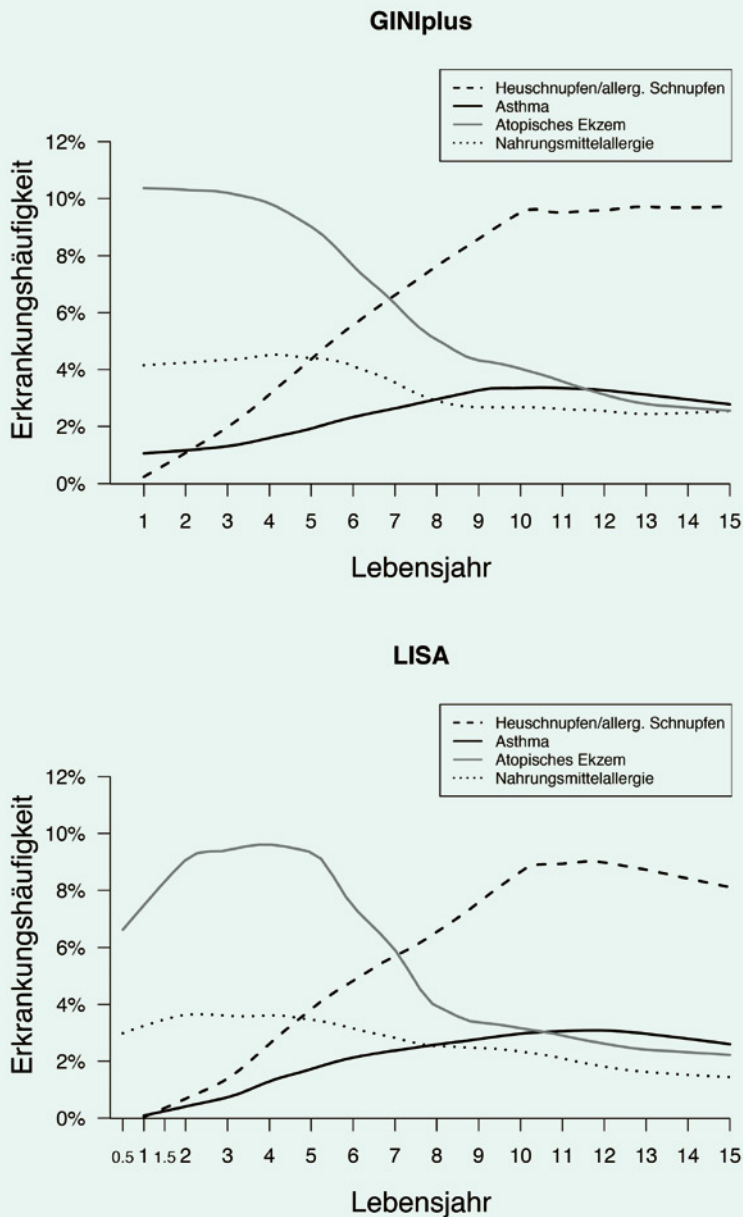
<sup>8</sup> Forschungsinstitut, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marien-Hospital, Wesel

<sup>9</sup> Ärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Bad Honnef

<sup>10</sup> Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>11</sup> Allergy and Lung Health Unit, Melbourne School of Population and Global Health, The University of Melbourne, Australien

Abbildung 1. Prävalenz allergischer Erkrankungen von der Geburt bis zum Alter von 15 Jahren in der GINIplus-Studie (oben) und LISA-Studie (unten)



Zur Geburt wurden in GINIplus 5.991 und in LISA 3.097 Kinder rekrutiert. Im Alter von 15 Jahren nahmen in GINIplus 3.198 (53 %) und in LISA 1.740 (56 %) Probanden teil. Dargestellt ist die zu jedem Untersuchungszeitpunkt maximal verfügbare Anzahl. Diese Prävalenzen wurden aus Daten von Verlaufsbeobachtungen berechnet, sind deswegen anfällig für Verzerrungen durch ein selektives drop-out und deswegen nicht direkt vergleichbar mit Prävalenzschätzungen aus einmaligen Erhebungen wie z. B. Querschnittstudien.

Die beiden Studien GINIplus und LISA sind prospektive Geburtskohorten (Abb. 1). Die GINIplus-Studie besteht aus einem Interventionsarm bei Kindern mit familiär bedingtem erhöhten Allergie-

risiko und einem Beobachtungsarm bei Kindern mit und ohne Allergierisiko. Die teilnehmenden Familien wurden zwischen 1995 und 1999 in Geburtskliniken von vier deutschen Städten rekrutiert.

Ziel beider Studien ist es, die Entstehung häufiger chronischer Erkrankungen mit einem speziellen Fokus auf allergische Erkrankungen zu beobachten und den Zusammenhang mit Umwelt- und Lebensstilfaktoren sowie genetischen und metabolischen Faktoren zu analysieren. Einige ausgewählte Ergebnisse werden im Weiteren ausführlicher beschrieben.

## Studiendesign

Beide Studien haben ein vergleichbares und harmonisiertes Studiendesign. Eine detaillierte Beschreibung sowie eine Übersicht der Teilnehmerzahlen bis zum Alter von 10 Jahren und der eingesetzten Fragebogen- und Untersuchungsmodule bis zum Alter von 15 Jahren ist bei Heinrich et al. 2012 sowie von Berg et al. 2012 zu finden [12, 27]. Derzeit wird eine Befragung im Alter von 20 Jahren durchgeführt. Eine Übersicht der eingesetzten **Fragebögen** ist der Homepage der jeweiligen Studie zu entnehmen ([↗ GINI](#) und [↗ LISA](#)).

## Design der GINIplus Studie

Die GINIplus-Studie (GINI: German Infant Study on the Influence of Nutrition Intervention plus Air pollution and Genetics on Allergy Development) umfasst 5991 gesunde reife Neugeborene, die zwischen September 1995 und Juni 1998 in München und Wesel geboren wurden [12, 27]. Die Studie besteht aus 2 Armen, dem Interventions- (n = 2252) und Beobachtungsarm (n = 3739). Der **Interventionsarm**, das „German Infant Nutritional Intervention Program“ (GINI), ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie [27, 29], in die nur Kinder eingeschlossen wurden, deren Eltern oder Geschwister an einer allergischen Erkrankung leiden oder litten. Es wurde empfohlen, für mindestens 4 Monate ausschließlich zu stillen. Sofern dies nicht möglich oder gewünscht war, wurde eine von 4 Formulanahrungen zur

Verfügung gestellt. Dabei handelte es sich um drei unterschiedliche Hydrolysatnahrungen und eine reguläre Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis, die als Referenz diente [27]. Die Ergebnisse der GINI-Intervention werden nachfolgend ausführlicher dargestellt.

Kinder mit erhöhtem Risiko für allergische Erkrankungen, die nicht an der Intervention teilnehmen wollten, sowie Kinder ohne erhöhtes Risiko wurden im **Beobachtungsarm** weiterverfolgt. Zusammen genommen bilden beide Studienarme die populationsbasierte GINIplus-Studie. Die Untersuchungszeitpunkte der GINIplus-Studie waren 1, 2, 3, 4, 6, 10 und 15 Jahre. Im Alter von 15 Jahren haben noch 53% (3198/5991) der primären Studienpopulation an der Studie teilgenommen.

### Design der LISA-Studie

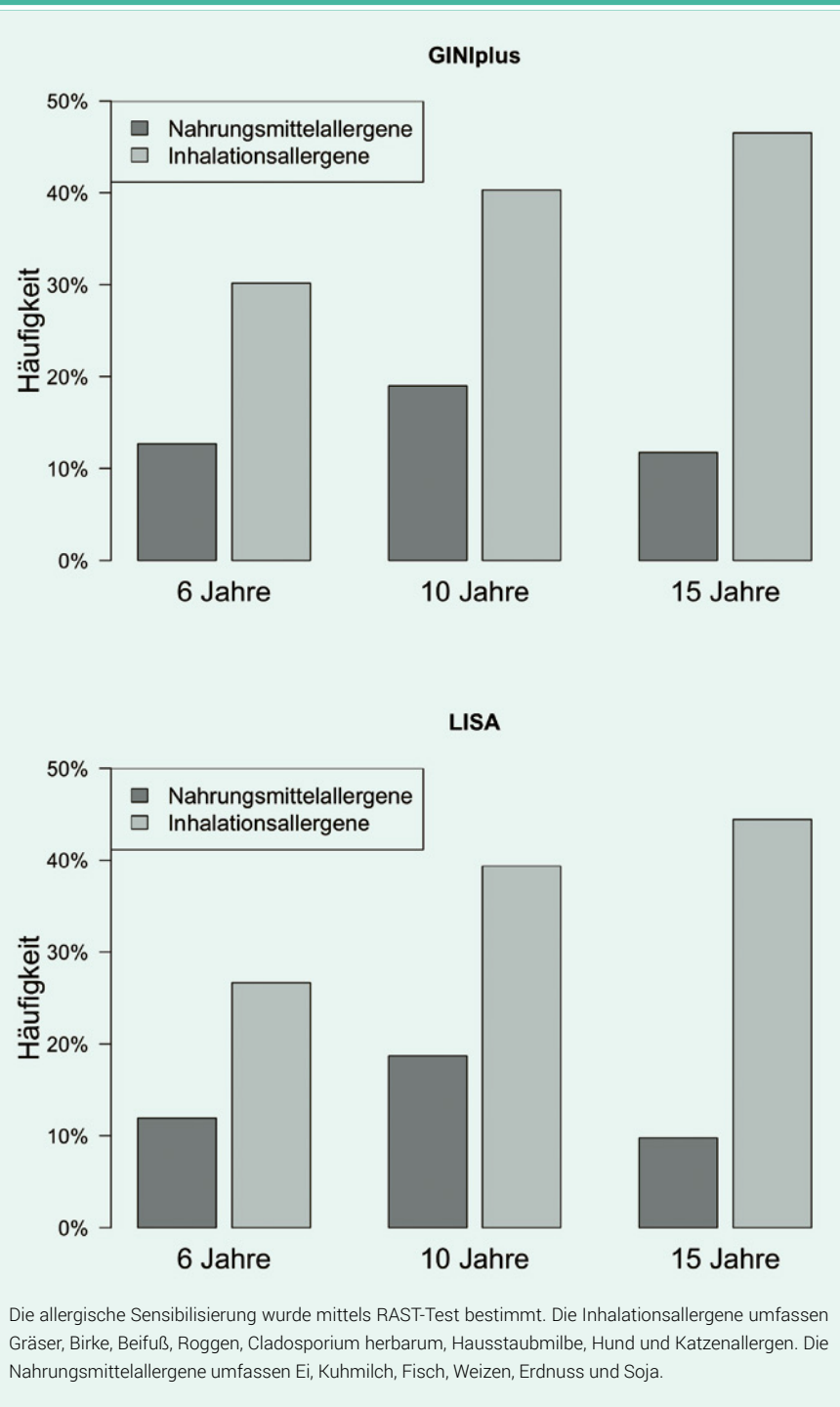
In die LISA-Studie (LISA: Influence of Lifestyle Factors on Development of the Immune System and Allergies in East and West Germany) wurden 3097 reife, gesunde Neugeborene deutscher Herkunft eingeschlossen. Die teilnehmenden Familien wurden zwischen November 1997 und Januar 1999 in München, Wesel, Bad Honnef und Leipzig rekrutiert [12]. Die Kinder, bzw. deren Eltern, wurden im Alter von 6, 12, 18 und 24 Monaten, sowie mit 4, 6, 10 und 15 Jahren befragt. Im Alter von 15 Jahren haben 1740 (56%) der ursprünglich 3097 Probanden teilgenommen.

## Ausgewählte Ergebnisse

### Prävalenz allergischer Erkrankungen

In Abbildung 1 ist die Erkrankungshäufigkeit von atopischem Ekzem, Asthma, Heuschnupfen/allergischem Schnupfen und Nahrungsmittelallergien von der Geburt bis zum Alter von 15 Jahren dargestellt. Die Daten basieren auf den Angaben der Eltern zu ärztlichen Diagnosen.

Abbildung 2. Prävalenz allergischer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene im Alter von 6, 10 und 15 Jahren in der GINIplus-Studie (oben) und LISA-Studie (unten)



Atopisches Ekzem und Nahrungsmittelallergien sind dabei in der frühen Kindheit am häufigsten und nehmen mit dem Alter ab, während Asthma und Heuschnupfen /

allergischer Schnupfen zunehmen und im Schul- und Jugendalter die häufigsten allergischen Erkrankungen sind. Der Verlauf der allergischen Sensibilisierung ge-



gen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen ist bei Kindern häufiger und nimmt in der Jugend ab, während die Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen mit dem Alter zunimmt.

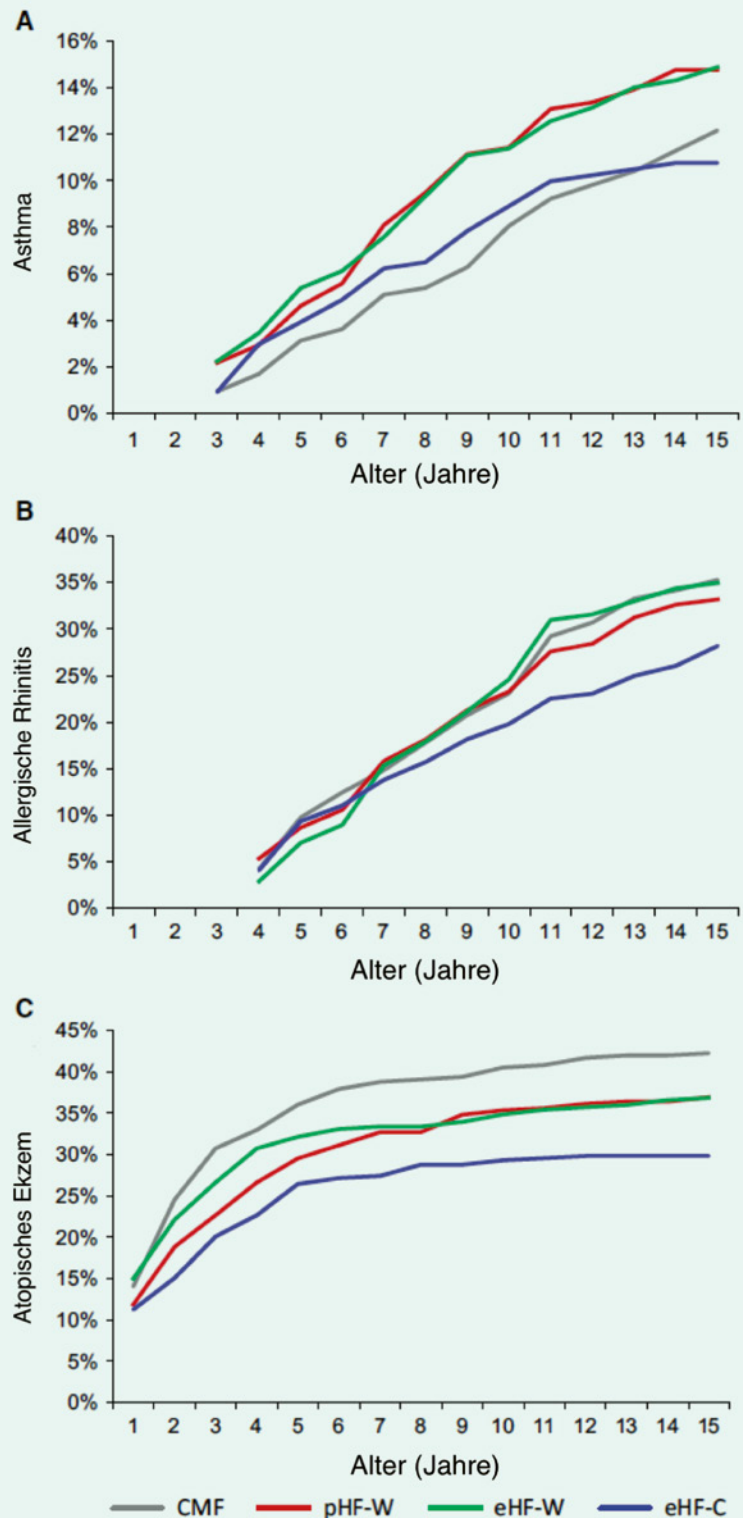
### Frühkindliche Ernährung

#### Ergebnisse der GINI-Intervention mit hydrolysierten Formulanahrungen bis zum Alter von 15 Jahren

Ziel der prospektiven, doppelblinden Interventionsstudie GINI war es, den Effekt von 3 verschiedenen Hydrolysatanahrungen (partiell hydrolysierte Formula auf Molkenbasis pHF-W, extensiv hydrolysierte Formula auf Molkenbasis eHF-W, extensiv hydrolysierte Formula auf Kaseinbasis eHF-C) im Vergleich zu einer regulären Kuhmilchformula (CMF) auf die Entstehung allergischer Erkrankungen bei Kindern mit erhöhtem familiärem Risiko zu untersuchen [27, 28]. Die teilnehmenden Kinder (n=2252) wurden bei Geburt auf eine der 4 Formula-Gruppen randomisiert, die als einzige Milchnahrung in den ersten 4 Lebensmonaten (zu-)gefüttert werden sollte, wenn nicht voll gestillt werden konnte. Dabei zeigte sich in der Intention-to-treat-Analyse ein stark reduziertes Risiko für atopisches Ekzem bis zum Alter von 15 Jahren für das partielle Molkenhydrolysat um 25% und für das extensive Kaseinhydrolysat um 40%, jeweils im Vergleich zur Kuhmilchformula (Abb. 3c). Zusätzlich wurde erstmals im Alter von 11–15 Jahren ein präventiver Effekt beider Formulae auf die allergische Rhinitis und des extensiven Kaseinhydrolysats auch auf die Prävalenz von Asthma beobachtet [28] (Abb. 3a und 3b).

Nahezu 50% der Kinder in der GINIplus-Studie wurden 4 Monate lang voll gestillt. Es wurde kein Unterschied zwischen voll gestillten und teil- oder nicht gestillten

Abbildung 3. Kumulative Inzidenzen von Asthma (A), allergischer Rhinitis (B) und atopischem Ekzem (C) bis zum Alter von 15 Jahren in den 4 Formula-Gruppen der GINI Interventionsstudie.



Kindern in der Entwicklung von allergischen Erkrankungen beobachtet, unabhängig vom familiären Risiko. Wenn allerdings nach den verwendeten Formeln differenziert wurde, zeigten sich deutliche Unterschiede: Im Vergleich zu den Kindern, die in den ersten 4 Monaten die Kuhmilchformel ganz- oder teilweise getrunken haben, weisen die voll gestillten Kinder ein um 32% geringeres Risiko für ein frühkindliches Ekzem auf [4].

Beim Vergleich des Interventions- mit dem Beobachtungsarm wurde zudem Folgendes beobachtet: Die Intervention mit bestimmten Hydrolysaten kann das Risiko bei Kindern mit familiärer Allergiebelastung, bis zum Alter von 6 Jahren an einem atopischen Ekzem zu erkranken, so weit senken, dass kein Unterschied mehr zu Kindern ohne familiäre Belastung zu erkennen war [27, 29].

#### Nahrungsmittelvielfalt bei der Beikosteinführung

Eine Vermeidung bestimmter Nahrungsmittel, z. B. Fisch oder Hühnerfleisch nach dem 4. Monat, wird nicht mehr zur Allergieprävention empfohlen [3]. Ob sich eine hohe Nahrungsmittelvielfalt bei der Beikosteinführung eher günstig auswirkt, wird diskutiert. In der GINIplus-Studie zeigte sich kein Effekt von Zeitpunkt der Einführung oder Vielfalt von Nahrungsmitteln im ersten Lebensjahr auf die Entstehung des atopischen Ekzems bis zum Alter von 4 Jahren [4, 12].

In der LISA-Studie wurde die Nahrungsmittelvielfalt im ersten Lebensjahr im Zusammenhang mit der Entstehung allergischer Erkrankungen bis zum Alter von 15 Jahren ausgewertet [19]. Dabei wurden die Kinder, die im ersten Lebensjahr zur Zeit der Beikosteinführung bereits an Hautausschlag litten, getrennt von den Kindern ohne jegliche Hautsymptome ausgewertet. Es zeigte sich, dass die

Kinder mit frühen Hautsymptomen später mit höherer Wahrscheinlichkeit allergische Erkrankungen entwickelten und dass bei ihnen eine niedrigere Nahrungsmittelvielfalt in der Ernährung vorlag. In der Gesamtpopulation wurde ein protektiver Effekt der Nahrungsmittelvielfalt im Zusammenhang mit atopischem Ekzem und allergischer Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene beobachtet. Dieser Zusammenhang zeigte sich allerdings nicht in der Gruppe der Kinder ohne frühe Hautsymptome und nur für allergische Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene bei Kindern mit frühen Hautsymptomen.

Die Kausalität dieses Zusammenhangs lässt sich allerdings nicht belegen. Bei den Kindern mit frühen Hautsymptomen handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlich starkem Schweregrad. Der präventive Effekt der Nahrungsmittelvielfalt auf die allergische Sensibilisierung in dieser Gruppe könnte auch dadurch entstehen, dass die Eltern, deren Kinder früh starke Hautsymptome zeigten, die Nahrungsmittelvielfalt im Rahmen einer Eliminationsdiät oder zur Prävention einer Lebensmittelallergie reduzierten.

Die GINI-Studie ist die weltweit größte Interventionsstudie mit **Hydrolysatnahrungen** mit der längsten Beobachtungsdauer. Die Ergebnisse der GINI-Studie deuten darauf hin, dass die Verwendung von Hydrolysatnahrungen bei familiär vorbelasteten Kindern sinnvoll ist, sofern nicht gestillt wird. Diese Ergebnisse sind eingeflossen in Empfehlungen nationaler und internationaler medizinischer Fachgesellschaften zur primären Prävention von Allergien.

#### Frühkindliches Wachstum

Aufgrund einer chronischen Entzündung der Atemwege mit strukturellen Veränderungen und reversibler Verengung wird Asthma auch mit einer eingeschränkten Lungenfunktion in Verbindung gebracht [21]. Zudem steht Asthma in Zusammenhang mit Übergewicht, wobei unklar ist, ob Übergewicht die Entstehung von Asthma beeinflusst oder umgekehrt. Jedoch haben einige prospektive Studien eine Aussage zur Kausalität dieses Zusammenhangs gemacht und Übergewicht als Risikofaktor für Asthma identifiziert [23].

Das erste Lebensjahr wird als kritisches Zeitfenster für die Entwicklung von Übergewicht angesehen und eine rasche Gewichtszunahme in den ersten Lebensmonaten kann langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit haben [15]. Aus individuellen Wachstumskurven für das Körpergewicht und die Körpergröße können maximale Wachstumsgeschwindigkeiten abgeleitet werden, die Aufschluss über die Geschwindigkeit der Gewichts- und Größenzunahmen in den ersten beiden Lebensjahren geben [24, 26]

Anhand der Daten der GINIplus- und LISA-Studie konnte der individuelle Wachstumsverlauf während der ersten beiden Lebensjahre modelliert und der Zusammenhang mit dem Auftreten von Asthma im Kindesalter untersucht werden. Eine **schnelle Gewichtszunahme** während der ersten Lebensmonate geht mit einem höheren Risiko für Asthma im Alter von 10 Jahren einher [6]. In einer weiteren Studie, basierend auf 8 europäischen Geburtskohorten einschließlich der GINIplus- und LISA-Studie, konnte zudem gezeigt werden, dass ein **rascher Anstieg des Body Mass Index** während der ersten beiden Lebensjahre das Risiko für Asthma bis zum Alter von 6 Jahren erhöht [22].

Des Weiteren wurden in den beiden Geburtskohorten GINIplus und LISA **Lungenvolumina und forcierte Atemstromstärken** im Alter von 15 Jahren vor und nach einem Bronchospasmodolysetest mittels Spirometrie gemessen. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen einer hohen Geschwindigkeit der Gewichtszunahme in den ersten 2 Lebensjahren und verminderten Atemstromstärken, quantifiziert anhand spirometrischer Flussparameter, beobachtet werden [7]. Ähnliche Ergebnisse für die Lungenfunktionsparameter gemessen nach dem Bronchospasmodolysetest lassen womöglich auf strukturelle Veränderungen in den Atemwegen schließen.

Eine schnelle **Gewichtszunahme** und ein rascher Anstieg des Body Mass Index in der frühen Kindheit erhöht das Risiko, in der Kindheit an Asthma zu erkranken und geht mit einer reduzierten Lungenfunktion im Jugendalter einher.

Bei Kindern mit einer schnellen Gewichtszunahme in den ersten Lebensmonaten sollte vor diesem Hintergrund besonders auf frühe Symptome für Asthma geachtet werden.

### Luftschadstoffbelastung

In beiden Kohorten wurde der Einfluss der individuellen Luftschadstoffbelastung auf Entstehung und Progression allergischer Erkrankungen untersucht. Hierzu wurden die im Rahmen der TRAPCA-Studie (Traffic-Related Air Pollution on Childhood Asthma, 1998–2010) und der „European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)“ (2009–2012, in Wesel und München) anhand der Wohnadresse der Studienteilnehmer modellierten Daten

zur **verkehrsbedingten Luftverschmutzung** genutzt. Eine gemeinsame Analyse der GINIplus- und LISA-Studien von Studienteilnehmern aus der 10-Jahres-Untersuchung zeigte keinen klaren Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexposition und der Prävalenz von Asthma, chronischer Rhinitis und allergischer Sensibilisierung [11, 12, 16].

Allerdings haben Ergebnisse der LISA-Studie für den Studienort Wesel gezeigt, dass in mittelstädtischen Gebieten (Wesel) eine verkehrsbedingte Luftverschmutzung die Remission des atopischen Ekzems verzögert. Die Untersuchungen der Kinder im Alter von 10 und 15 Jahren zeigten, dass bei erhöhter Stickstoffdioxidexposition die Lungenfunktion bei Kindern mit Asthma eingeschränkt war, jedoch nicht bei gesunden Kindern [9]. Insgesamt unterstreichen die Daten, dass Stickstoffdioxid als Indikator einer verkehrsbedingten Luftschadstoffbelastung die Lungenfunktion bei bestehendem Asthma beeinträchtigt, aber eine Rolle bei der Entstehung von Asthma im jungen Lebensalter nicht eindeutig nachweisbar war.

Ergebnisse dieser beiden Kohorten haben in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer vergleichbarer Geburtskohorten keine erhöhten Risiken für eine allergische Rhinitis oder eine allergische Sensibilisierung gezeigt [13 und Heinrich 2018 Allergo J, im Druck]. Untersuchungen zum Einfluss einer **grünen Wohnumgebung** und dem Auftreten von allergischen Erkrankungen zeigten unterschiedliche Ergebnisse: In urbanen Gebieten wie München war die grüne Wohnumgebung mit vermehrtem Auftreten von allergischen Symptomen verbunden, während in den ländlichen Gebieten wie Wesel dieser Zusammenhang nicht bestand [10]. Eine grüne Wohnumgebung wirkte sich aber in bei-

den Gebieten positiv auf den Blutdruck der Kinder aus [20]. Interessant in Bezug auf die zunehmende Prävalenz von Diabetes mellitus ist der Befund, dass eine erhöhte Luftschadstoffbelastung mit einer erhöhten Insulinresistenz im Jugendalter assoziiert war [25].

Verkehrsbedingte **Luftverschmutzung** scheint nicht direkt die Entstehung von allergischen Erkrankungen zu beeinflussen, erhöht aber die Beschwerden bei bereits bestehenden allergischen Erkrankungen. Eine Verbesserung der Luftqualität ermöglicht daher keine primäre Prävention, hat aber einen positiven Effekt bei bestehenden allergischen Erkrankungen.

### Innenraumbelastung

In der LISA-Studie wurde zusätzlich untersucht, ob Belastungen durch Innenraumquellen einen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes haben können. Es wurden Hinweise gefunden, dass Renovierungstätigkeiten während der Schwangerschaft die Entwicklung des kindlichen Immunsystems im Mutterleib beeinflussen können. Hierzu wurden Immunparameter im Nabelschnurblut untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Neugeborene, deren Eltern in der Schwangerschaft renoviert hatten und deren Mütter während der Schwangerschaft erhöhten Konzentrationen an flüchtigen organischen Verbindungen (VOC) ausgesetzt waren, in ihrem Immunsystem funktionelle Veränderungen aufweisen. Dies galt insbesondere hinsichtlich des Gleichgewichts zwischen vor Allergie schützenden (TH1) und eine Allergie fördernden (TH2) T-Helfer-Lymphozyten (TH). Im Nabelschnurblut dieser Kinder wurden verminderte Anteile

von TH1- und erhöhte Anteile an TH2-Zellen gefunden [12, 17, 18].

Des Weiteren wurde festgestellt, dass verminderte TH1- und erhöhte TH2-Zahlen im Nabelschnurblut mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines atopischen Ekzems in den ersten beiden Lebensjahren assoziiert waren [12, 14].

Auch für **Schimmelpilzbelastungen oder Feuchtigkeit** im Innenraum wurde der starke Zusammenhang mit der Entstehung von Asthma bestätigt sowie ein Zusammenhang mit Verhaltensauffälligkeiten, wie emotionale Probleme oder Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit, im 10. Lebensjahr bei Kindern aus beiden Kohorten beobachtet [2]. Bei Feuchtigkeit in den Innenräumen und gleichzeitiger Haltung von Haustieren verstärkten sich die Auffälligkeiten,

was wahrscheinlich auf Unterschiede in der mikrobiellen Exposition zurückzuführen ist.

Die Exposition mit **Tabakrauch** in der Wohnung und mit Schimmelpilzen ist ein konsistent und robust nachgewiesener Risikofaktor für Asthma und sollte unstrittig vermieden werden. Expositionen mit VOC durch Renovierungsarbeiten sind insbesondere in der Schwangerschaft zumindest durch ausreichendes Lüften, aber besser noch durch eine zeitliche Verschiebung zu reduzieren.

In der LISA-Studie wurde außerdem die Bedeutung von **Partikelbelastun-**

**gen** im Innenraum für das Risiko von Atemwegserkrankungen bei 3-jährigen Kindern untersucht. Als wesentliche Partikelquellen im Innenraum wurden tägliches Rauchen in der Wohnung und das Wohnen an einer verkehrsreichen Straße identifiziert. Erhöhte Partikelkonzentrationen in der Wohnung waren mit einem erhöhten Risiko für insbesondere obstruktive Bronchitis assoziiert, wobei kleine Partikel (PM1) den stärksten Effekt hatten [8].

## Ausblick

Prospektive Geburtskohortenstudien wie GINIplus und LISA erlauben es, den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen sowie deren Einflussfaktoren zu untersuchen, wodurch sich Präventionsansätze ableiten lassen. Eine weitere Be-

### Studiengruppen

#### GINIplus

Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg (Heinrich J, Brüske I, Schulz H, Flexeder C, Zeller C, Standl M, Schnappinger M, Ferland M, Thiering E, Tiesler C); Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marien-Hospital, Wesel (Berdel D, von Berg A, Filipiak B, Gappa M, Libuda L); Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München (Koletzko S); Kinderklinik der Technischen Universität München (Bauer CP, Hoffmann U); IUF - Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf (Schikowski T, Link E, Klümper C, Krämer U, Sugiri D).

#### LISA

Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg (Heinrich J, Schnappinger M, Brüske I, Ferland M, Schulz H, Zeller C, Standl M, Thiering E, Tiesler C, Flexeder C); Kinderklinik, Städtisches Klinikum St. Georg, Leipzig (Borte M, Diez U, Dorn C, Braun E); Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marien-Hospital, Wesel (von Berg A, Berdel D, Stiers G, Maas B, Gappa M, Libuda L); Bad Honnef (Schaaf B); Department Umweltimmunologie und Core Facility Studien, Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ, Leipzig (Lehmann I, Bauer M, Röder S, Schilde M, Nowak M, Herberth G, Müller J); Kinderklinik der Technischen Universität München (Hoffmann U, Paschke M, Marra S); Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München (TUM), München (Ollert M, Grosch J).

### Funding

#### GINIplus

Für die ersten 3 Jahre wurde der Interventionsarm der GINI-Studie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Beobachtungsarm durch das Helmholtz Zentrum München unterstützt. Die Untersuchungen im Alter von 4, 6, 10 und 15 Jahren wurden durch die beteiligten Zentren finanziert (Helmholtz Zentrum München, Marien-Hospital Wesel, LMU München, TU München mit Unterstützung der DRV Bayern Süd, und ab 6 Jahre durch das IUF-Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung), sowie durch das Bundesumweltministerium (IUF Düsseldorf, FKZ 20462296). Die 15-Jahres-Untersuchung wurde zusätzlich durch das MeDALL-Projekt (Commission of the European Communities, the 7<sup>th</sup> Framework Program) sowie die Firmen Mead Johnson und Nestlé unterstützt.

#### LISA

Für die ersten beiden Jahre wurde die LISA-Studie hauptsächlich durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, das Helmholtz Zentrum München, das Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ, das Marien-Hospital Wesel und die Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Bad Honnef finanziert. Die Untersuchungen im Alter von 4, 6, 10 und 15 Jahren wurden durch die beteiligten Zentren finanziert (Helmholtz Zentrum München, Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ, Marien-Hospital Wesel, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Bad Honnef, und das IUF-Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung), sowie durch das Bundesumweltministerium (IUF Düsseldorf, FKZ 20462296). Die 15-Jahres-Untersuchung wurde zusätzlich durch das MeDALL-Projekt (Commission of the European Communities, the 7<sup>th</sup> Framework Program) unterstützt.



fragung im Alter von 20 Jahren schließt den Übergang in das junge Erwachsenenalter in diese Langzeitstudien mit ein und erweitert damit das Untersuchungsspektrum u.a. im Hinblick auf Komorbiditäten, die langfristig im Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen auftreten können.

#### Dr. Marie Standl

Helmholtz Zentrum München GmbH | Institut für Epidemiologie  
 Ingolstädter Landstr. 1 | 85764 Neuherberg  
[marie.standl@helmholtz-muenchen.de](mailto:marie.standl@helmholtz-muenchen.de)

*Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.*

## Literatur

- 1 Bergmann K-C, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo J Int* 2016; 25: 6–10
- 2 Casas L, Tiesler C, Thiering E et al. Indoor factors and behavioural problems in children: The GINIplus and LISAPlus birth cohort studies. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216: 146–154
- 3 Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 119–132
- 4 Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S et al. Solid Food Introduction in Relation to Eczema: Results from a Four-Year Prospective Birth Cohort Study. *J Pediatr* 2007; 151: 352–358
- 5 Filipiak-Pittroff B, Koletzko S, Krämer U et al. Full breastfeeding and allergies from infancy until adolescence in the GINIplus cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 96–101
- 6 Flexeder C, Thiering E, Brüske I et al. GINIplus and LISAPlus Study Group. Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. *Allergy* 2012; 67: 257–264
- 7 Flexeder C, Thiering E, von Berg A et al. Peak weight velocity in infancy is negatively associated with lung function in adolescence. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 147–156
- 8 Franck U, Herbarth O, Röder S et al. Respiratory effects of indoor particles in young children are size dependent. *Sci Total Environ* 2011; 409: 1621–1631
- 9 Fuertes E, Bracher J, Flexeder C et al. Long-term air pollution exposure and lung function in 15 year-old adolescents living in an urban and rural area in Germany: The GINIplus and LISAPlus cohorts. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218: 656–665
- 10 Fuertes E, Markevych I, von Berg A et al. Greenness and allergies: evidence of differential associations in two areas in Germany. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68: 787–790
- 11 Fuertes E, Standl M, Cyrus J et al. A longitudinal analysis of associations between traffic-related air pollution with asthma, allergies and sensitization in the GINIplus and LISAPlus birth cohorts. *PeerJ* 2013; 1: e193
- 12 Heinrich J, Brüske I, Cramer C et al. GINIplus and LISAPlus. Design und ausgewählte Ergebnisse zweier deutscher Geburtskohorten zum natürlichen Verlauf atopischer Erkrankungen sowie deren Determinanten. *Allergologie* 2012; 35: 20–31
- 13 Heinrich J, Guo F, Fuertes E. Traffic-Related Air Pollution Exposure and Asthma, Hayfever, and Allergic Sensitisation in Birth Cohorts: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Geoinformatics & Geostatistics An Overview* 2016; 4(4)
- 14 Herberth G, Heinrich J, Röder S et al. for the LISA study group. Reduced IFN- $\gamma$ - and enhanced IL-4-producing CD4 + cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 yr of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 5–13
- 15 Koletzko B, Symonds ME, Olsen SF. Early Nutrition Programming Project, Early Nutrition Academy, 2011. Programming research: where are we and where do we go from here? *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 2036S-2043S
- 16 Krämer U, Sugiri D, Ranft U et al. GINIplus and LISAPlus study groups. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci* 2009; 56: 99–105
- 17 Lehmann I, Thoenke A, Rehwagen M et al. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environmental Toxicology* 2002; 17: 203–210
- 18 Lehmann I, Thoenke A, Weiss M et al. T cell reactivity in neonates from an East and a West German city – results of the LISA study. *Allergy* 2002; 57: 129–136
- 19 Markevych I, Standl M, Lehmann I, von Berg A, Heinrich J. Food diversity during the first year of life and allergic diseases until 15 years. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1751-1754.e4
- 20 Markevych I, Thiering E, Fuertes E et al. A cross-sectional analysis of the effects of residential greenness on blood pressure in 10-year old children: results from the GINIplus and LISAPlus studies. *BMC Public Health* 2014; 14: 477
- 21 Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, World Allergy Organization, 2011. World Allergy Organization (WAO) white book on allergy. WAO, United Kingdom.
- 22 Rzehak P, Wijga AH, Keil T et al. GA2LEN-WP 1.5 Birth Cohorts. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts – a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1528–1536
- 23 Shore SA. Obesity and asthma: location, location, location. *Eur Respir J* 2013; 41: 253–254
- 24 Simondon KB, Simondon F, Delpeuch F, Cornu A. Comparative study of five growth models applied to weight data from congolese infants between birth and 13 months of age. *Am. J Hum Biol* 1992; 4: 327–335
- 25 Thiering E, Markevych I, Brüske I et al. Associations of Residential Long-Term Air Pollution Exposures and Satellite-Derived Greenness with Insulin Resistance in German Adolescents. *Environ. Health Perspect* 2016; 124: 1291–1298
- 26 Tzoulaki I, Sovio U, Pillas D et al. Relation of immediate postnatal growth with obesity and related metabolic risk factors in adulthood: the northern Finland birth cohort 1966 study. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 989–998
- 27 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U et al. Die German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) zur präventiven Wirkung von Hydrolysatnahrungen bei Kindern mit Allergierisiko. Design und ausgewählte Ergebnisse. *Allergologie* 2012; 35: 32–43
- 28 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy* 2016; 71: 210–219
- 29 von Berg A, Krämer U, Link E et al. Impact of early feeding on childhood eczema: development after nutritional intervention compared with the natural course – the GINIplus study up to the age of 6 years. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 627–636

## TOPIC

# Die PASTURE-Geburtskohorte

Sabina Illi, Erika von Mutius, Neuherberg

*Vor dem Hintergrund der erstmals 1989 publizierten Hygiene-Hypothese wurden in den letzten Jahrzehnten viele Untersuchungen durchgeführt, um zu klären, welche Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Entwicklung von Asthma haben. Dass das Leben auf dem Bauernhof protektiv sein könnte, war zunächst eher ein zufälliger Hinweis. In diversen Querschnittstudien ließ sich schließlich nachweisen: Asthma und andere Allergien im Kindesalter treten deutlich seltener bei Kindern auf, die sich häufig in Kuhställen aufhalten und (nach dem Abstillen) stets frische Kuhmilch getrunken hatten. Um solche Daten zu bestätigen, wurde die prospektive PASTURE-Studie (Protection against Allergy – Study in Rural Environments) konzipiert. Zwischen August 2002 und März 2005 wurden insgesamt 1133 Schwangere und ihre Neugeborenen aus ländlichen Regionen in fünf europäischen Studienzentren rekrutiert. Follow-up-Untersuchungen fanden bis zum 6. Geburtstag jährlich statt, danach in größeren Zeitintervallen. Aktuell liegen Daten bis zum Alter von 11 Jahren vor.*

## Hintergrund

### Die Anfänge

Alles fing mit der Hygiene-Hypothese an, erstmals formuliert Ende der 1980er Jahre von David Strachan [11]. Er hatte eine reduzierte Prävalenz von Heuschnupfen bei Kindern mit älteren Geschwistern beobachtet und stellte die Hypothese auf, dass frühkindliche Infektionskrankheiten, übertragen durch unhygienischen Kontakt zu älteren Geschwistern, einen protektiven Effekt auf allergische Erkrankungen haben könnten.

Dies war allerdings zu einer Zeit, als der allgemeine Fokus der epidemiologischen Erforschung von Asthma und Allergien im Kindesalter noch klar auf der Erforschung von Risikofaktoren lag. Die Prävalenz allergischer Erkrankungen hatte die Jahrzehnte zuvor, speziell in westlichen Ländern, einen enormen Anstieg genommen; die Lösung hierfür schien klar in einem der diversen Faktoren des modernen Lebensstils zu liegen. So wurden viele Studien konzipiert, die sich auf risikobehaftete Umweltfaktoren konzentrierten: Ost-West-Studien mit der ursprünglichen Hypothese, dass Umweltverschmutzung zu allergischen Erkrankungen führt [13], Interventions-

studien mit strengem Reglement zur Milbensanierung der betroffenen Haushalte [3], diverse Ernährungsstudien, die bestimmte Nahrungsmittel aus der kindlichen Diät eliminierten. Die Idee war stets die Gleiche: Es gibt Faktoren, die „schuld“ sind an der allergischen Erkrankung, natürlich gepaart mit der Vorstellung, man müsse diese schuldigen Faktoren lediglich eliminieren um Allergien zu verhindern – Vermeidung war das Schlagwort. Die meisten dieser Studien haben ihre ursprüngliche Studienhypothese inzwischen eindeutig widerlegt.

Die Beweislage legt tatsächlich eher das Gegenteil nahe: Es braucht eine **vielfältige, stimulierende Umwelt**, um das frühkindliche Immunsystem genügend zu stimulieren und ausreifen zu lassen.

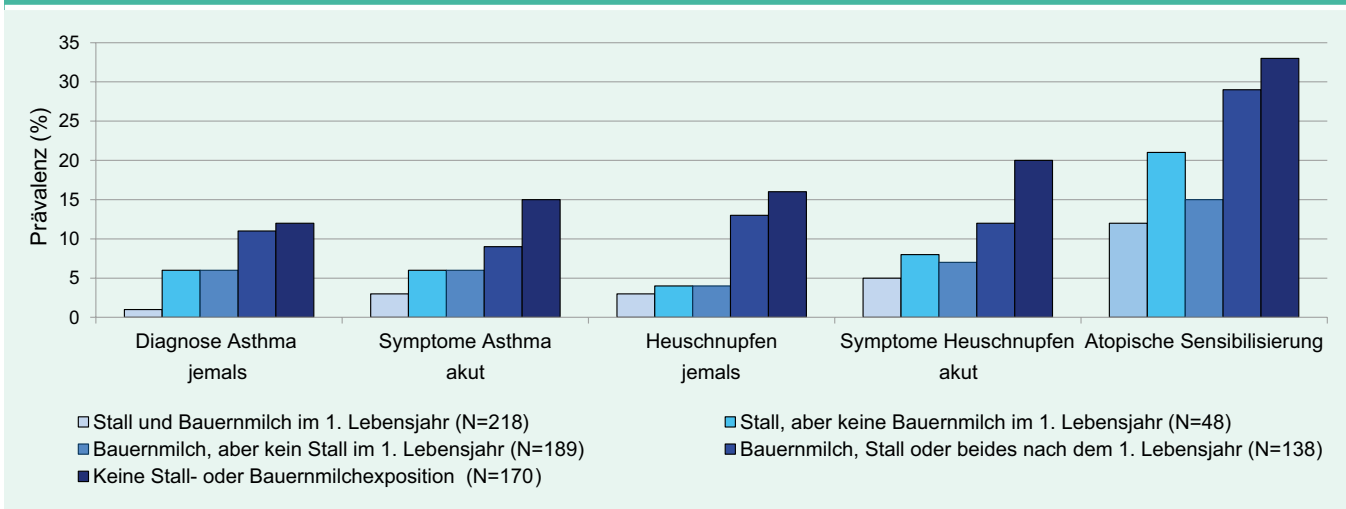
### Erste Hinweise

Die erste – zufällige – Beobachtung, die uns den Weg in Richtung eines potenziell protektiven Effekts eines Lebens auf dem Bauernhof wies, ist am besten mit dem aus dem Englischen stammenden Begriff „Serendipität“ zu beschreiben: etwas Interessantes zu finden, das man nicht gesucht hat. Überraschenderweise war in einer großen oberbayrischen Querschnittstudie über Asthma und Allergien

im Kindesalter die positive Beantwortung der Frage „Kochen oder heizen Sie mit Holz oder Kohle?“ invers sowohl mit der Asthmaprävalenz assoziiert als auch mit der Häufigkeit von bronchialer Hyperreaktivität nach Kaltluftprovokation [14]. Überraschend war dieses Ergebnis deshalb, da bei offenen Feuerstellen durch die Rauch- und Rußentwicklung eher mit einer Zunahme asthmatischer Symptome zu rechnen ist.

Aber wer heizt oder kocht denn heute noch mit Holz? Der Verdacht lag nahe, dass dies typischerweise Bauernfamilien in traditionellen Bauernhäusern sind, und dass der inverse Zusammenhang mit asthmatischen Symptomen nicht direkt mit der Art zu kochen oder zu heizen zusammenhängt, sondern mit ganz anderen Faktoren, die typisch sind für traditionell geführte Bauernhöfe. Kurz zuvor hatte bereits Dr. Gassner, Schul- und Studienarzt in der Schweizer **SCARPOL-Studie** (Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen), aufgrund seiner Beobachtungen die Vermutung aufgestellt, dass Bauernkinder trotz höherer Allergenexposition weniger Heuschnupfen haben [5]. In den Daten der SCARPOL-Studie ließ sich dann der dort

**Abbildung 1. Einfluss von Stallaufenthalt und Konsum von Bauernmilch auf Asthma, Heuschnupfen und atopische Sensibilisierung: Ergebnisse aus der ALEX-Studie**



Grafik erstellt anhand der Daten aus [9]

ebenso beobachtbare protektive Effekt des Heizens bzw. Kochens mit Holz oder Kohle tatsächlich durch die einfache Frage „Leben Sie auf einem Bauernhof?“ erklären.

Eine erste gezielte Studie zum protektiven Effekt des Bauernhofs brachte Klarheit: Ein einfacher Zusatzfragebogen zur Schuleingangsuntersuchung in Bayern zeigte, dass Kinder, die auf Bauernhöfen aufwachsen, nicht nur weniger Asthma und Allergien haben, sondern dass dieser Effekt stark mit der Art der Bewirtschaftung des Bauernhofs zusammenhängt: Kinder von **Höfen mit Viehwirtschaftung** zeigten die niedrigsten Asthma- und Allergieraten [12].

### Querschnittstudien

Auf diese ersten eindeutigen Ergebnisse folgten mehrere große Querschnittstudien zum Thema Asthma und Allergien bei Bauernkindern, speziell in den alpinen Ländern Deutschland, Österreich und Schweiz, aber auch in Frankreich, Finnland, Polen und Schweden: Die Studien ALEX [9], PARSIFAL [1] und GABRIEL [6].

Die Ergebnisse ähnelten sich stets: Regelmäßiger Stallkontakt ist mit einer reduzierten Asthma- und Allergieprävalenz assoziiert. Darüber hinaus zeigte sich aber auch ein deutlicher protektiver Effekt der Bauernmilch unabhängig vom Aufenthalt im Stall: Früher Verzehr von Milch direkt vom Bauernhof, am besten direkt nach dem Abstillen, zeigte stets einen starken inversen Zusammenhang mit Asthma und Allergien im Kindesalter (Abb. 1). Dieser protektive Effekt der frühkindlichen Stall- und Bauernmilchexposition verstärkte sich sogar noch, wenn die Mutter bereits in der Schwangerschaft entsprechend exponiert war. Andere Unterschiede im familiären Umfeld oder im Lebensstil, wie z. B. Haustiere, ältere Geschwister, elterliche Bildung, elterliches Asthma oder Allergien, konnten den protektiven Bauernhofeffekt dagegen nicht erklären.

### Die PASTURE-Geburtskohorte

Querschnittstudien wie die ALEX-, PARSIFAL- oder GABRIEL-Studien sind jedoch grundsätzlich begrenzt in ihrer Aussage-

fähigkeit, frühkindliche Expositionen können lediglich retrospektiv und somit potenziell fehlerhaft erfasst werden und sie ermöglichen keinerlei valide Aussage zur zeitlichen Abfolge von Ursache und Wirkung: Die Idee der prospektiven bäuerlichen PASTURE-Geburtskohorte (Protection against Allergy – Study in Rural Environments) war geboren [15].

Um Verzerrungen durch unterschiedliche Lebensstile in der Stadt und auf dem Land auszuschließen, wurden nur rein ländliche Regionen in die Studie aufgenommen, Rekrutierungszeitraum war August 2002 bis März 2005. Insgesamt 1133 Schwangere und ihre Neugeborenen in fünf europäischen Studienzentren in Deutschland (Oberbayern, München), Frankreich (Doubs, Besançon), Finnland (Kuopio), Österreich (Salzburg) und Schweiz (u. a. St. Gallen) wurden schlussendlich in die PASTURE-Studie aufgenommen – zur Hälfte Bauernkinder und zur Hälfte Nicht-Bauernkinder, alle jedoch aus ländlichen Regionen. Finanziert wurde dieses gewaltige europäische Projekt u. a. durch das 5. und 7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission.

## Datenerhebung

### Fragebögen

In den teilnehmenden Krankenhäusern wurden Bäuerinnen und Nicht-Bäuerinnen im 3. Trimester der Schwangerschaft eingeladen an der Studie teilzunehmen, geplant waren je 100 Bäuerinnen und Nicht-Bäuerinnen pro Studienzentrum. Als Bauersfamilie galt jede Familie, die auf einem Bauernhof mit Nutztierhaltung lebt; die schwangeren Nicht-Bäuerinnen mussten in derselben Umgebung leben wie die Bäuerinnen und im gleichen Krankenhaus entbinden. Noch in der Schwangerschaft wurden Lebensstilfaktoren dieser Frauen und ihrer Familien mittels Fragebogen

erfasst. Diese Fragebögen wurden speziell für die PASTURE-Studie entwickelt und beruhten u. a. auf Fragebögen der „International Study of Allergy and Asthma in Childhood (ISAAC)“, der „Allergy and Endotoxin (ALEX)“-Studie und der „Prevention of Allergy – Risk factors for Sensitisation in children related to farming and anthroposophic (PARSIFAL)“-Studie, sowie auf abgeleiteten Fragen aus dem Fragebogen der American Thoracic Society (ATS), um Atemwegssymptome der Eltern zu erfassen. Follow-up-Untersuchungen mit Fragebogen oder Interview fanden dann im Alter von 2 Monaten und von 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6 und 11 Jahren statt (Tab. 1).

Die entsprechenden Fragebögen wurden dahingehend entworfen, um sowohl respiratorische und andere krankheitsbedingte Aspekte des Kindes als auch eine große Bandbreite an landwirtschaftlichen Expositionen zu erfassen. Darüber hinaus wurden potenzielle Störfaktoren wie Passivrauchexposition, elterliche Schulbildung, Familiengröße, Stlldauer usw. erfasst.

Zusätzlich zu den extensiven Fragebögen wurden die Mütter angehalten, vom Alter 2 Monate bis 1 Jahr Tagebücher auszufüllen. Diese erfassten in wöchentlichen Intervallen die Gesundheit und Ernährung des Kindes sowie Kontakt zum bäuerlichen Umfeld.

**Tabelle 1: Übersicht Datenerhebung in der PASTURE-Studie**

Zeitpunkt	Fragebögen	Blutproben	Staubproben	Klinik	Sonstiges
Schwangerschaft	✓ Mutter ✓ Vater	Blut: Mutter spez. IgE Blut: Vater spez. IgE			
Geburt		Nabel-schnurblut: spez. IgE Zytokine			
2 Monate	✓		Staub: Endotoxin Allergene		Kuhmilch Brustmilch Stuhlprobe
1 Jahr	Wöchentl. Tagebücher				
1 Jahr	✓	Blut: spez. IgE DNA RNA Zytokine	Staub: Endotoxin Allergene	Klinik SCORAD	Stuhlprobe
18 Monate	✓				
2 Jahre	✓				
3 Jahre	✓		Staub: Endotoxin Allergene		
4 Jahre	✓				
4,5 Jahre		Blut: spez. IgE RNA Zytokine			Kuhmilch
5 Jahre	✓				
6 Jahre	✓	Blut: spez. IgE RNA Zytokine		Klinik Lungenfunktion	
11 Jahre	✓	Blut: spez. IgE			



## Blutproben

Bei Geburt und im Alter von 1, 4,5 sowie 6 und 11 Jahren wurden die Eltern gebeten, der Entnahme einer Blutprobe ihres Kindes zuzustimmen. Darüber hinaus wurde beiden Eltern einmalig während der Schwangerschaft eine Blutprobe entnommen. Diese wiederholten Blutproben bildeten das Grundgerüst für eine Vielzahl an immunologischen Untersuchungen. So wurde u.a. spezifisches IgE auf verschiedene Allergene wiederholt erfasst, die Kinder und ihre Eltern wurden hinsichtlich relevanter Polymorphismen genotypisiert und wiederholte RNA-Extraktionen für Genexpressionsanalysen der relevanten Gene wurden durchgeführt. Darüber hinaus wurde mehrmals das High-sensitivity-CRP bestimmt als auch wiederholt 10 Zytokine unter verschiedenen Stimulationsbedingungen gemessen, um die Maturation des Immunsystems in Abhängigkeit von verschiedenen Umweltbedingungen zu untersuchen.

## Weitere Probennahmen und Untersuchungen

Um eine objektive Erfassung der mikrobiellen Belastung des Kindes zu erfassen, wurden im frühen Kindesalter wiederholt Staubproben aus dem Lebensumfeld des Kindes genommen. Diese stammen sowohl aus den Wohnräumen der Familien als auch bei Bauernkindern aus dem Stall.

Im Rahmen eines Hausbesuchs bei den Studienfamilien im Alter von 2 Monaten nahmen die Mitarbeiter der Studie Proben der Kuhmilch, die typischerweise in der Familie verzehrt wird. Im Alter von 4,5 Jahren stellten die Eltern dann Proben jener Milch zur Verfügung, die ihre Kinder typischerweise trinken. Diese Proben wurden dann einer Reihe mikrobiologischer Untersuchungen unterzogen. Darüber hinaus wurde bei dem Hausbesuch

im Alter von 2 Monaten die Studienmutter auch um eine kleine Probe Muttermilch gebeten.

Um ein genaues Bild der Darmflora zu bekommen, erfolgten im Alter von 2 Monaten und 1 Jahr Untersuchungen von Stuhlproben des Kindes.

Im Alter von 1, 4,5 sowie 6 und 11 Jahren wurden die Kinder mit ihren Eltern zu einer klinischen Untersuchung eingeladen. Im Rahmen dieser Klinikbesuche wurde u.a. der SCORAD erfasst und im Alter von 6 Jahren eine Lungenfunktion durchgeführt.

## Ergebnisse von PASTURE

Basierend auf diesem enormen Datenmaterial hat die PASTURE-Studie inzwischen eine Vielzahl an wissenschaftlichen Ergebnissen und daraus resultierenden Veröffentlichungen hervorgebracht. Zusammenfassend lässt sich sagen: Die Studienhypothese, dass Kinder, die auf einem bewirtschafteten Bauernhof aufwachsen, signifikant weniger Asthma und Allergien im Laufe der Kindheit entwickeln, konnte bestätigt werden. Darüber hinaus ließ sich aber v. a. die Bedeutung der sehr frühen bäuerlichen Exposition – also in der Schwangerschaft und in den ersten Lebensjahren – zeigen. Bereits die pränatale Exposition in utero, z. B. durch den mütterlichen Aufenthalt im Stall, den mütterlichen Kontakt mit Bauernhoftieren oder durch den mütterlichen Verzehr von unverarbeiteter Bauernhofmilch, zeigte einen signifikanten Einfluss auf das sich entwickelnde frühkindliche Immunsystem. So waren diese pränatalen mütterlichen Expositionen mit niedrigeren Werten des spezifischen IgEs auf saisonale Allergene [4] und mit einer erhöhten Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen im Nabelschnurblut assoziiert [8] und waren protektiv für die

Entwicklung von atopischer Dermatitis in den ersten 2 Lebensjahren [10].

Wir konnten in der PASTURE-Geburtskohorte also sowohl den protektiven Bauernhofeffekt selbst als auch die Bedeutung der sehr frühen prä- und postnatalen Bauernhofexposition nachweisen. Hierbei hat sich wiederholt gezeigt, dass sowohl der Stallaufenthalt und der Tierkontakt als auch der Konsum unbehandelter Bauernhofmilch unabhängig voneinander eine wichtige Rolle spielen. Zu der Frage nach dem Warum und Woher des Stalleffekts gibt es viele hochinteressante Daten, aber zum jetzigen Zeitpunkt sind – aus Gründen der Umsetzbarkeit – die Daten zum Einfluss der unbehandelten Bauernhofmilch sicherlich relevanter bezüglich des Nutzens für die pädiatrische Praxis.

## Unbehandelte Milch vom Bauernhof und Infekte im 1. Lebensjahr

Die Eltern der PASTURE-Studie waren im 1. Lebensjahr gebeten worden, die Ernährung und Gesundheit ihres Kindes in wöchentlichen Tagebüchern zu dokumentieren. Erfasst wurde hierbei u.a. der Konsum von unbehandelter Kuhmilch. Die statistischen Analysen zeigten, dass Kinder, die unbehandelte Kuhmilch tranken, ein deutlich niedrigeres Risiko für Schnupfen, Atemwegsinfekte, Mittelohrentzündungen und Fieber hatten als Kinder, die kommerziell hocherhitzte Milch tranken [7]: Das Risiko für Schnupfen sank um ungefähr 30 %, jenes für Mittelohrentzündung sogar um >80 % (Tab. 2).

Wenn die Bauernhofmilch vor Verzehr erwärmt oder gekocht wurde, schwächte sich der schützende Effekt etwas ab. Pasteurisierte Milch, die industriell erhitzt wird, zeigte nur noch für Fieber einen

Tabelle 2. Konsum von Kuhmilch und Risiko für Infekte im 1. Lebensjahr

Milchkonsum	Schnupfen			Atemwegsinfekte			Mittelohrentzündung			Fieber		
	OR	95% Ki	p	OR	95% Ki	p	OR	95% Ki	p	OR	95% Ki	p
H-Milch	1,0			1,0			1,0			1,0		
Pasteurisierte Milch	0,93	0,73–1,17	0,528	0,97	0,77–1,23	0,820	0,88	0,5–1,54	0,648	0,71	0,5–1,01	0,056
Gekochte Bauernhofmilch	0,80	0,64–0,99	0,039	0,74	0,60–0,92	0,007	0,50	0,29–0,87	0,015	0,61	0,45–0,83	0,002
Rohe Bauernhofmilch	0,72	0,56–0,93	0,011	0,75	0,59–0,97	0,028	0,13	0,04–0,41	<0,001	0,66	0,46–0,95	0,026

OR: Odds Ratio; Ki: Konfidenzintervall; p: p-Wert

Daten aus [7]

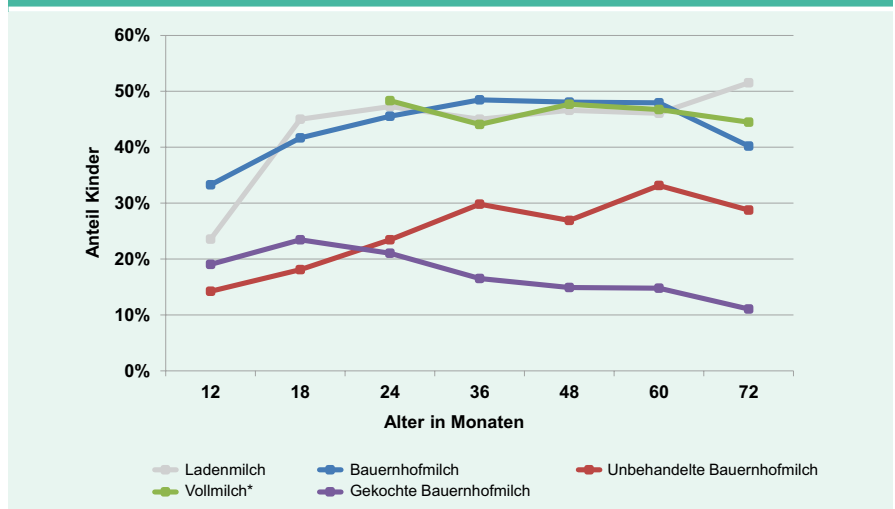
tendenziell schützenden Effekt. Diese Ergebnisse waren unabhängig von anderen möglichen Einflussfaktoren, wie z. B. Stillen und Ernährung, aber auch unabhängig vom Aufenthalt des Kindes im Kuhstall.

Zusätzlich zu den Fragebogen-basierten Angaben zu Infekten im 1. Lebensjahr wurde im Alter von 12 Monaten C-reaktives Protein (CRP) in Blutproben der Kinder gemessen. Auch hier zeigte sich ein protektiver Effekt der Rohmilch: Kinder, die Rohmilch tranken, hatten um ungefähr 30% reduzierte Messwerte dieses unspezifischen Entzündungsparameters, dagegen zeigte der Konsum erhitzter Bauernhofmilch, pasteurisierter Milch oder von H-Milch keinen Einfluss auf das CRP.

## Unbehandelte Milch vom Bauernhof und Asthma bis 6 Jahre

Über das Alter von 12 Monaten hinaus wurde in der PASTURE-Studie der Verzehr von unbehandelter Bauernhofmilch prospektiv in erst halbjährlichen und dann jährlichen Fragebögen erfasst [2]. Demnach wurde die Rohmilch in den ersten 3 Lebensjahren nach und nach in die Ernährung des Kindes aufgenommen (Abb. 2): Im Alter von 1 Jahr tranken um die 14% der Kinder Rohmilch, mit 2 Jahren war der Konsum von Rohmilch

Abbildung 2. Häufigkeit des Milchkonsums in den ersten 6 Lebensjahren in Abhängigkeit vom Grad der Verarbeitung



mit frdl. Genehmigung von Elsevier aus [2]

bereits häufiger als der Konsum von abgekochter Bauernhofmilch und bis zum Alter von 3 Jahren stieg der Anteil Rohmilch trinkender Kinder auf 30% an, wonach er relativ konstant blieb.

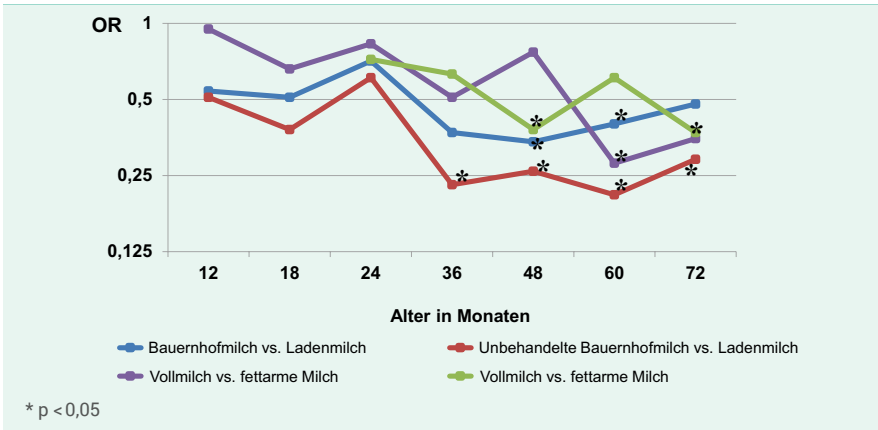
Statistische Analysen zeigten, dass parallel zu dem zunehmenden Rohmilchkonsum in den ersten 3 Lebensjahren auch der schützende Effekt von unbehandelter Bauernhofmilch auf Asthma, im Vergleich zu gekaufter Milch, bis zum Alter von 3 Jahren stetig zunahm (abzulesen an der roten Linie in Abbildung 3).

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Analysen zeigt sich anhand der grünen Linie in Abbildung 3: Auch der Konsum von Vollmilch war im Vergleich zum Konsum von fettarmer Milch mit einem signifikanten protektiven Effekt für Asthma assoziiert.

## Inhaltsstoffe unbehandelter Milch vom Bauernhof

Die Daten der PASTURE-Studie deuten also daraufhin, dass sowohl der Grad der Verarbeitung als auch der Fettanteil von Milch einen bestimmten schützenden Effekt auf Asthma im Kindesalter

**Abbildung 3. Schützender Einfluss von Milchkonsum in den ersten 6 Lebensjahren auf Asthma bis zum Alter von 6 Jahren, in Abhängigkeit vom Grad der Verarbeitung**



mit frdl. Genehmigung von Elsevier aus [2]

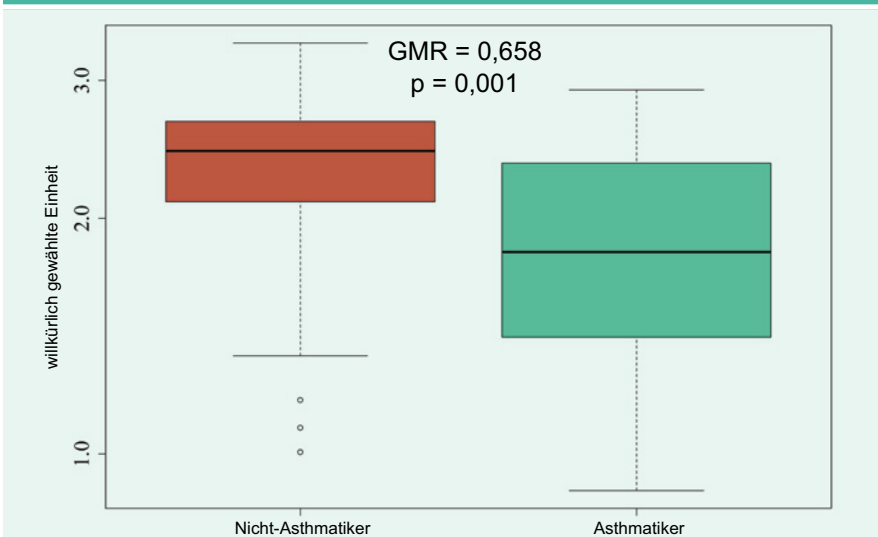
**Tabelle 3. Gemeinsamer Effekt von Erhitzung und Fettanteil auf Asthma**

Parameter		aOR	95% Ki	p
Erhitzung	unbehandelte Bauernhofmilch vs. gekaufte Milch	0,5	0,25-0,98	0,04
Fettanteil	Vollmilch vs. fettarme Milch	0,6	0,36-1,01	0,05

aOR: adjustierte Odds Ratio; Ki: Konfidenzintervall; p: p-Wert

Daten aus [2]

**Abbildung 4. Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in Milchproben von Asthmatikern und gesunden Kontrollen**



GMR: geometric mean ratio

mit frdl. Genehmigung von Elsevier aus [2]

haben. In einer gemeinsamen statistischen Analyse zeigten diese beiden Faktoren einen voneinander unabhängigen Effekt auf die Entwicklung von Asthma (Tab. 3).

Um den Effekt der verschiedenen Milchbestandteile zu untersuchen, wurden die Studienteilnehmer gebeten, eine Probe jener Milch abzugeben, die ihr Kind im Alter von 4,5 Jahren typischerweise trank. Aus diesen Proben wurden im Rahmen einer Fallkontrollstudie alle Milchproben von asthmatischen Kindern und eine gleich große Zufallsstichprobe der Milchproben von gesunden Kontrollen untersucht. Diese n=84 Milchproben wurden dann hinsichtlich ihrer Zusammensetzung im Labor analysiert, mit Fokus auf der Fettzusammensetzung. Hierbei zeigte sich, dass die Milchproben von Asthmatikern bis zu 35% weniger **Omega-3-Fettsäuren** enthielten als jene der gesunden Kontrollen (Abb. 4). Andere Fettsäuren konnten den Effekt der Bauernhofmilch auf Asthma nicht erklären.

Wichtig hierbei ist aber die Erkenntnis, dass in den Analysen der Milchproben selbst herkömmlich industriell behandelte Vollmilch signifikant weniger Omega-3-Fettsäuren beinhalten als eine typische unbehandelte Bauernhofmilch und dass auch der Grad der Erhitzung einen signifikanten Einfluss auf die Fettzusammensetzung der Milch, genauer das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren, hatte.

## Zusammenfassung und Ausblick

### Nutzen der Ergebnisse für die pädiatrische Praxis

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PASTURE-Studie einen profunden Beitrag geleistet hat für das Verständnis des protektiven Zusam-

menhangs zwischen unbehandelter Bauernhofmilch und der Entwicklung von Asthma in den ersten Lebensjahren. Wir wissen nun, dass der regelmäßige Konsum von unbehandelter Bauernhofmilch, also Rohmilch, einen schützenden Effekt auf die Entwicklung von Asthma hat und dass dieser Effekt v. a. auf mangelnder Erhitzung und einem höheren Fettanteil beruht. Dieser Effekt des Fettgehalts ist v. a. auf einen höheren Anteil an Omega-3-Fettsäuren und auf ein niedrigeres Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren in unbehandelter Bauernhofmilch im Gegensatz zu industriell verarbeiteter Milch zurückzuführen.

Die Frage ist also: Welche Milch sollte Eltern für ihre Kleinkinder nach dem Abstillen empfohlen werden? Die im Handel üblicherweise erhältlichen Milchen, also die auf mindestens 135° erhitzte H-Milch, die auf bis zu 75° erhitzte pasteurisierte Milch und die dazwischenliegende relativ neu entwickelte Milch mit „längerer Haltbarkeit im Regal“ sind alle zusätzlich noch homogenisiert und genügen den in PASTURE postulierten Ansprüchen in keiner Weise. Dagegen ist jedoch auch der Verzehr von Rohmilch im Allgemeinfall keine sinnvolle Alternative. Unbehandelte Rohmilch kann bakteriell belastet sein und verschiedene Krankheiten wie Tuberkulose, Listeriose und durch EHEC (enterohämorrhagische *Escherichia coli*) bedingte Durchfallerkrankungen und schwere Niereninsuffizienz auslösen. Zum jetzigen Zeitpunkt scheint eine **pasteurisierte, aber nicht homogenisierte Milch** am geeignetsten zu sein.

Ziel zukünftiger Forschung wird es also sein, neue Verfahren bei der industriellen Milchverarbeitung zu entwickeln. Durch neue schonende Verfahren könnte eine gesundheitlich unbedenkliche Milch

erzeugt werden, die die schützenden Inhaltsstoffe von Rohmilch noch enthält, aber nicht die krankmachenden Mikroorganismen, und somit gesundheitlich unbedenklich ist.

Genau dies ist das Ziel einer neuen, auf den Ergebnissen von PASTURE beruhenden präventiven Studie: MARTHA. In diese große Interventionsstudie zur Prävention von Asthma und Allergien sollen bis zu 3000 Familien mit Kindern aufgenommen werden, wobei die Hälfte der Kinder nach dem Abstillen eine herkömmlich hergestellte Milch erhalten soll, während die andere Gruppe eine speziell für

diese Studie, gemäß den Ergebnissen aus PASTURE, neu entwickelte Milch erhalten wird. Wir sind gespannt auf die Ergebnisse!

#### Dr. Sabina Illi

Institut für Asthma und Allergieprävention (IAP)  
Helmholtz Zentrum München  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)  
Ingolstädter Landstr. 1 | 85764 Neuherberg  
[sabina.illi@helmholtz-muenchen.de](mailto:sabina.illi@helmholtz-muenchen.de)

*Die Autorinnen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.*

## Literatur

- Alfvén T, Braun-Fahrländer C, Brunekreef B et al.; PARSIFAL study group. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the PARSIFAL study. *Allergy* 2006; 61(4): 414-21
- Brick T, Schober Y, Böcking C et al.; PASTURE study group.  $\omega$ -3 fatty acids contribute to the asthma-protective effect of unprocessed cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(6): 1699-1706
- Custovic A, Simpson BM, Simpson A et al. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 252-8
- Ege MJ, Herzum I, Büchele G et al.; Protection Against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE) Study group. Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2): 407-12
- Gassner M. Immunologisch-allergologische Reaktionen unter veränderten Umweltbedingungen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992; 81(14): 426-30
- Illi S, Depner M, Genuneit J et al.; GABRIELA Study Group. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(6): 1470-7
- Loss G, Depner M, Ulfman LH et al.; PASTURE study group. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): 56-62
- Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N et al.; PASTURE Study Group. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(1): 108-15
- Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W et al.; ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358(9288): 1129-33
- Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R et al.; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 179-85
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710): 1259-60
- von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(2): 187-93
- von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Röhl G, Mag-nussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305(6866): 1395-9
- von Mutius E, Illi S, Nicolai T, Martinez FD. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitization, and bronchial responsiveness: survey of children in south Bavaria. *BMJ* 1996; 312(7044): 1448-50
- von Mutius E, Schmid S; PASTURE Study Group. The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. *Allergy* 2006; 61(4): 407-13

## JOURNAL CLUB

# Hygienehypothese: Über die Mikroben hinausgedacht

Susanne Meinrenken, Bremen, und Albrecht Bufe, Bochum



**Forschungsansatz:** Das Wissen um Allergieprävention der letzten Jahre hat gezeigt: Kritischer Faktor für die gesunde Entwicklung des Immunsystems beim Säugling und Kleinkind und damit für den Schutz vor Allergien scheint die Vielfalt der Mikroben zu sein, denen das Kind in seiner Umwelt ausgesetzt ist. Deshalb leiden Kinder, die auf dem Bauernhof groß geworden sind, im Vergleich seltener an allergischer Rhinitis, Asthma oder auch chronisch entzündlichen Darmkrankheiten. Auf einer Farm jedoch gibt es auch diverse Substanzen, die nicht Mikroben entstammen und dennoch zur Allergieprävention beitragen könnten. Ein Kandidat hierfür ist die N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc) aus der Klasse der Sialinsäuren. In Bezug auf Neu5Gc weist der Mensch eine Besonderheit auf: Er kann diese Sialinsäure aufgrund einer Genmutation nicht selbst synthetisieren und steht damit recht alleine da unter zahlreichen anderen Säugetieren, darunter auch Primaten, die alle über diesen Stoffwechselweg verfügen. Ob ein Mensch jedoch gegenüber Neu5Gc exponiert war, lässt sich an der Immunreaktion in Form von Anti-Neu5Gc-Antikörpern ablesen.

**Methodik und Ergebnisse.** Remo Frei und Kollegen nutzten die Daten aus zwei großen Bauernhofstudien: die Studie „Prevention of Allergy Risk Factors for Sensitization in Children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle“ (PARSIFAL mit 299 Probanden) und die Studie „Protection Against Allergy Study

in Rural Environments“ (PASTURE mit noch 728 Teilnehmern nach 6 Jahren). In beiden Studien waren Kinder, die auf einem Bauernhof aufwuchsen, mit Kindern aus anderen Wohnumgebungen verglichen und regelmäßig untersucht worden. Die gemessenen Anti-Neu5Gc-Antikörper-Titer der Kinder zu verschiedenen Zeitpunkten korrelierten die Autoren zum einen mit dem Leben auf einem Bauernhof und zum anderen mit dem Auftreten von pfeifender Atmung (wheeze) und der ärztlichen Diagnose Asthma bronchiale.

Außerdem nutzten sie ein Mausmodell, mit dem sie den Menschen mit seiner fehlenden Kapazität zur Neu5Gc-Synthese imitierten: Bei diesen Neu5Gc-defizienten Mäusen untersuchten sie den Effekt von Neu5Gc auf Immunzellen und die Entwicklung einer chronischen Atemwegs- sowie Darmentzündung.

Wie sich beim Vergleich der Bauernhofkinder mit ihren Altersgenossen ohne Bauernhof herausstellte, zeigten erstere zu allen Zeitpunkten der Blutproben höhere Titer von Anti-Neu5Gc-Antikörpern. Es zeigten sich folgenden Assoziationen:

- Für die PARSIFAL-Gruppe galt: Höhere Anti-Neu5Gc-Antikörper-Titer gingen (dosisabhängig) mit seltenerem Auftreten von wheezing und Diagnose Asthma einher.
- In der PASTURE-Studie ließen sich Atopiker (Nachweis einer allergischen Sensibilisierung) und Nicht-Atopiker unterscheiden. Für Nicht-Atopiker zeigte sich: Je höher der Anti-Neu5Gc-

Antikörper-Titer lag, desto seltener litt das Kind an wheezing. Für Anti-Neu5Gc-Antikörper und Diagnose Asthma zeigte sich ein Trend für einen solchen inversen Zusammenhang.

Zudem untersuchten die Autoren die Genexpression von Markern für regulatorische T-Zellen (Tregs; Marker Foxp3 und Interleukin-10 [IL-10]) im Blut der Kinder: Die Expression für Foxp3 stieg mit Zunahme der Anti-Neu5Gc-Antikörper an; ein entsprechender Trend zeigte sich für IL-10. Marker für Tregs erhöhten sich also mit einer Neu5Gc-Exposition. Gleichzeitig reduzierte sich die IL-17-Produktion von T-Helferzellen (TH17-Zellen). Diese Zellen korrelieren mit diversen Autoimmunkrankheiten – Neu5Gc zeigt also auch hier einen protektiven Effekt. Auch die dendritischen Zellen (DCs) reagierten auf Neu5Gc mit der Ausbildung eines regulatorischen Typs, der laut anderer Studien zur Abheilung chronischer Entzündungen beiträgt.

Im Tierversuch exponierten die Autoren die Mäuse mit Neu5Gc in einer Dosis, die umgerechnet derjenigen entsprach, der wahrscheinlich Farmkinder ausgesetzt sind. 14 Tage später wurde eine allergische Atemwegsreaktion mit Ovalbumin oder Hausstaubmilben ausgelöst. Mit Neu5Gc-Exposition exponierte Mäuse reagierten mit deutlich geringerer Atemwegshyperreaktivität, in der Bronchiallavage fanden sich weniger eosinophile und neutrophile Zellen und in Lungengewebschnitten geringere Mukuspro-



duktion und Infiltration von Entzündungszellen als bei Mäusen ohne Neu5Gc-Exposition. In einem Mausmodell für chronisch entzündliche Darmerkrankungen linderte die Neu5Gc-Exposition den Schweregrad der Entzündung.

**Schlussfolgerung der Autoren:** Neu5Gc scheint für die Allergieprävention eine entscheidende Rolle zu spielen: Höhere Anti-Neu5Gc-Antikörper-Titer bei Farmkindern korrelierten bei Nicht-Atopikern mit seltenerem Auftreten von Asthma und wheezing. Offenbar schützt Neu5Gc vor einer allergischen Hyperreaktivität der Atemwege und unterstützt die Differenzierung von Treg-Zellen, während die Interleukin-17-Produktion von T-Helfer-Zellen (im Tiermodell) sank. Zu bedenken seien Studien, in denen die orale Gabe von Neu5Gc und Anti-Neu5Gc-Antikörpern mit einem erhöhten Risiko für Entzündungsprozesse und Krebs assoziiert war. Die hierzu gegensätzlichen Ergebnisse ihrer Studie führen Frei et al. darauf zurück, dass sie sehr reines Neu5Gc verabreicht hatten. Zudem scheinen Studien zufolge nur niedrige Anti-Neu5Gc-Antikörper-Titer zu Krebs zu führen, hohe Konzentrationen hingegen protektiv zu sein. Und: Ihnen sei keine Studie bekannt, die ein höheres Krebsrisiko bei Bauernhofkindern zeige, so die Autoren.

Grundsätzlich scheint es also neben Mikroben andere, nicht mit Erregern assoziierte Moleküle zu geben, die vor einer Allergie schützen können. Neu5Gc ließe sich möglicherweise präventiv nutzen, da der Mensch diese Sialinsäure per Pinozytose aufnehmen und in Glykoproteine einbauen kann.

Quelle: Frei R, Ferstl R, Roduit C et al. Exposure to nonmicrobial N-glycolneuraminic acid protects farmers' children against airway inflammation and colitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 382-90

**Kommentar von Albrecht Bufe:** Es ist schon lange bekannt, dass die vor Allergien schützende Stallumgebung traditioneller Alpenbauernhöfe nicht nur Mikroben und mikrobielle Produkte enthält, sondern voller unterschiedlicher Moleküle und organischer Abbauprodukte ist. Dazu gehören (um nur einige bereits identifizierte zu nennen):

1. Allergene selber von Gräsern und Tieren,
2. Zuckerstrukturen aus Pflanzen (Gräser, Heu) wie das Arabinogalaktan [Peters et al. 2010],
3. Serinproteasen aus Mehlwürmern, die in Heu und Silage leben [Stiehm et al. 2013] und
4. die Gruppe der Huminsäuren als organische Abbauprodukte.

Allen diesen Substanzen wird eine Allergie protektive Wirkung nachgesagt, wenn auch auf unterschiedliche Weise.

Das in der hier präsentierten Arbeit untersuchte Neu5Gc ist ein weiteres sehr interessantes Molekül in diesem Zusammenhang. Zum einen reagiert es bei den auf Bauernhöfen exponierten Kindern durch die Induktion einer Antikörperantwort wie ein Biomarker. Zum anderen erklären die Ergebnisse möglicherweise, warum unbehandelte Kuhmilch bei den Kindern Allergie protektiv wirkt. Das nicht nur Stallaufenthalt, sondern auch Trinken unbehandelter Kuhmilch vor Allergien schützt, hatten Riedler et al. bereits 2000 gezeigt. Dabei war der Fokus der Forschung zunächst auf die Exposition gegenüber Aerosolen aus der Stallumgebung gelegt worden, und wie oben erwähnt, ließ sich neben den Mikroben und mikrobiellen Produkten eine Reihe von Naturstoffen isolieren. Die Autoren zeigen nun sehr elegant, dass Neu5Gc seine Allergie protektive Wirkung oral entfalten kann. Wenn man weiß, dass Neu5Gc nur als Bestandteil des bovines

und nicht des humanen Lactoferrins nachzuweisen ist [van Leeuwen et al. 2013], bringt uns diese Beobachtung das fehlende Puzzleteil für die Wirksamkeit der unbehandelten Kuhmilch als Allergieschutz.

Neu5Gc, wie oben dargelegt, gehört zu den Sialinsäuren oder den N- oder O-Derivaten der Neuraminsäuren. Sialinsäuren sind prosthetische Gruppen oder Kofaktoren, glykosidisch gebunden zumeist an Glykoproteine und Glykolipide, die enzymatisch aktiv sind oder Transportproteine darstellen. Durch die Homogenisierung und Hitzebehandlung der Kuhmilch scheint Neu5Gc von dem Lactoferrin abgespalten zu werden und taucht demnach in der behandelten Kuhmilch nur noch in niedrigen Dosen an Lactoferrin gebunden auf. Ob demnach der Zusatz von Neu5Gc zu behandelter Kuhmilch möglich und dann beim Menschen wirksam als Allergiepräventionsmaßnahme wäre, muss erst noch gezeigt werden. Die Autoren eröffnen aber mit ihrem Artikel einen pharmakologisch/ernährungsmedizinisch sehr gut umsetzbaren Weg, um vielleicht doch irgendwann einmal eine relevante, einfache und annehmbare Allergiepräventionsmaßnahme zu haben. Selbstredend muss dafür der leiseste Verdacht eines Krebsrisikos durch die Verabreichung dieses Substrats endgültig „vom Tisch sein“.

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Experimentelle Pneumologie  
Ruhr-Universität Bochum  
Universitätsstraße 150 | 44801 Bochum  
[albrecht.bufe@rub.de](mailto:albrecht.bufe@rub.de)

Dr. med. Susanne Meinrenken

Bremen  
[susanne.meinrenken@sprachzeug.de](mailto:susanne.meinrenken@sprachzeug.de)

(Literatur beim Kommentator)

## GESUNDHEITSPOLITIK

# Der Deutsche Ärztetag beschließt die Abschaffung der Weiterbildungszeiten in der Allergologie

Neda Harandi, Wangen, und Frank Friedrichs, Aachen

Der 121. Deutsche Ärztetag in Erfurt hat am 11.05.2018 nach fast 6 Jahren Bearbeitung die Gesamtnovelle der (Muster-)Weiterbildungsordnung (MWBO) verabschiedet. Die Titel, Definitionen und Mindestanforderungen für alle Gebiete, Facharzt- und Schwerpunktbezeichnungen (Abschnitt B) wurden bereits im letzten Jahr auf dem 120. Ärztetag festgelegt. Auf dem diesjährigen Ärztetag ging es um die entsprechenden Beschlüsse bei den Zusatzbezeichnungen (Abschnitt C). Bei der Zusatzbezeichnung Allergologie folgten die Delegierten nicht den Empfehlungen der BÄK-Weiterbildungsgremien und des Vorstandes der Bundesärztekammer, die sich ganz klar für Mindestweiterbildungszeiten bei einem Ermächtigten ausgesprochen hatten. Der entsprechende Antrag hierzu wurde auf Initiative von Frau Dr. Ellen Lundershausen (Vizepräsidentin des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte und Vorsitzende der Landesärztekammer Thüringen) gestellt, die auch dem entscheidenden Weiterbildungsgremium der BÄK angehört. Sämtliche Beschlussergebnisse des Ärztetages 2018 sind dem [↗ Beschlussprotokoll](#) auf der Homepage der Bundesärztekammer zu entnehmen.

Im Interview beantwortet Dr. med. Neda Harandi, stellvertretende Leiterin der AG Fort- und Weiterbildung der GPA und MWBO-Beauftragte der GPP und GPA, Fragen von Dr. med. Frank Friedrichs zu den genannten Beschlüssen.

**F. Friedrichs:** Was waren die Gründe für eine neue Weiterbildungsreform und was hat sich grundlegend geändert?

**N. Harandi:** Auf dem 115. Deutschen Ärztetag 2012 in Nürnberg wurde den Weiterbildungsgremien der BÄK und LÄK der Auftrag erteilt, eine neue, modulare und kompetenzbasierte MWBO zu erarbeiten. Diese sollte sich nicht mehr an Mindestzeiten und Richtzahlen orientieren, sondern an Inhalten und Kompetenzen. Laut Dr. Franz Bartmann, Vorsitzender der Weiterbildungsgremien der BÄK und Initiator der neuen WBO, sollte die veraltete Weiterbildungsordnung mit z. T. unsinnigen Pflichtzahlen und -zeiten der „dramatischen Änderung in der Versorgungslandschaft und dem rasanten medizinisch-technischen Fortschritt angepasst werden“. Neben der Einzelpraxis prägen inzwischen gebietsübergreifende Berufsausübungsgemeinschaften die ambulante Versorgung, während in den Kliniken eine hochgradige Spezialisierung stattfindet.

Fachgebiete in ihrer ganzen Komplexität abzubilden, sei „ein Schwachpunkt der alten WBO und u. a. der Abrechenbarkeit der Leistungen geschuldet. Fachärzte sollten am Ende ihrer Ausbildung nur das können, was man in dieser Zeit realistisch erfüllen und was man von jedem, der diese Gebietsbezeichnung trägt, erwarten kann“. Es sollten außerdem berufsbegleitende Weiterbildungskonzepte, v. a. für Niedergelassene und berufstätige Eltern, geschaffen werden, die den Erwerb von geforderten Kompetenzen ermöglichen, ohne ein neues Arbeitsverhältnis eingehen zu müssen. Zur Anerkennung einer WB-Zeit bedurfte es bisher außerdem einer Anstellungsposition von mindestens 50% über mindestens 6 Monate; diese wird in Zukunft auf 25% und 3 Monate reduziert werden. Gegen den Willen vieler Ärzte und auf Wunsch der Landesärztekammern wurde darüber hinaus bei allen Schwerpunkten eine Einschränkung der Weiterbildungszeit auf 2 Jahre

mit Wegfall der Versenkungsmöglichkeit beschlossen.

Die erworbenen Kompetenzen sollen in Zukunft in bundesweit einheitlichen elektronischen Logbüchern dokumentiert werden, welche Voraussetzung für die Prüfungszulassung sind. Diese werden in 4 Kategorien eingeteilt: Inhalte, die der Weiterzubildende beschreiben kann; Inhalte, die er systematisch einordnen und erklären kann sowie Fertigkeiten, die er unter Supervision und solche, die er selbstverantwortlich durchführen kann (Tab.). In Zukunft soll die WBO regelmäßig, möglichst auf jedem Deutschen Ärztetag, an aktuelle Entwicklungen angepasst werden.

*„Bei allen Schwerpunkten wurde eine Einschränkung der Weiterbildungszeit auf 2 Jahre beschlossen.“*

Tabelle. Zusatz-Weiterbildung Allergologie (Entwurf eines Logbuchs)	
<b>Definition</b>	Die Zusatz-Weiterbildung Allergologie umfasst in Ergänzung zu einer Facharztkompetenz die Vorbeugung, Erkennung und Behandlung der durch Allergene und Pseudoallergene ausgelösten Erkrankungen verschiedener Organsysteme einschließlich der immunologischen Aspekte.
<b>Mindestanforderungen gemäß § 11 MWBO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Facharztanerkennung in den Gebieten Allgemeinmedizin, Arbeitsmedizin, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Haut- und Geschlechtskrankheiten, Innere Medizin oder Kinder- und Jugendmedizin und zusätzlich</li> <li>■ Allergologie gemäß Weiterbildungsinhalten unter Befugnis</li> </ul>

**Zusatz-Weiterbildung**

Kognitive und Methodenkompetenz Kenntnisse	Handlungskompetenz Erfahrungen und Fertigkeiten	nachgewiesene Zahlen / Richtzahl sofern gefordert	benennen und beschreiben	systematisch einordnen und erklären	durchführen (unter Supervision)	selbstverantwortlich durchführen
<b>Übergreifende Inhalte der Zusatz-Weiterbildung Allergologie</b>						
NN			■	■		
NN		0/XX			■	■
	NN	0/XX				

**Weitere Inhalte, die über die Anforderungen der Weiterbildungsbezeichnung hinausgehen**

			■	■	■	■
			■	■	■	■
			■	■	■	■

**F. Friedrichs:** *Wie ist die neue MWBO Allergologie entstanden und was hat zu der Entscheidung auf dem Deutschen Ärztetag geführt?*

**N. Harandi:** Die zur Erstellung der neuen MWBO ernannten Fachgesellschaften wurden beauftragt, zunächst dreispaltige – ab 2016 nur noch zweispaltige – Kompetenz-Tabellen zu entwerfen, Richtzahlen festzulegen und die Begrifflichkeiten an ein vorgegebenes Glossar anzupassen, welches im Verlauf des Verfahrens ebenfalls geändert wurde. Bei der Zusatzbezeichnung Allergologie wurde die DGAKI zum „Editor“ und somit federführenden Fachgesellschaft ernannt. AedA und GPA hatten als „Partner“ Kommentarrecht auf der Wiki-BAEK-Plattform, auf der

die mühsam erstellten und immer wieder nach Aufforderung der BÄK geänderten Tabellen hochgeladen und von allen an der neuen MWBO beteiligten Organisationen während des gesamten Prozesses kommentiert werden konnten. In den letzten 6 Jahren fanden hierzu unzählige Sitzungen und Telefonkonferenzen statt, an denen die DGAKI neben AeDA und GPA von Anfang an alle weiteren wichtigen Verbände (DGHNO, DDG und DGP) gleichberechtigt partizipieren ließ. Es war ein sehr arbeitsaufwendiger und konstruktiver Prozess, der in enger und guter Zusammenarbeit zwischen Dermatologen, Pneumologen, HNO-Ärzten und Pädiatern stattfand. Die endgültige Version der MWBO-Tabelle wurde schließlich im Sommer 2017 nach einem letzten Treffen mit

der BÄK in Berlin und in Abstimmung mit allen beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbänden fertiggestellt.

Da alle Schwerpunkte bereits im Vorfeld auf 2 Jahre gekürzt worden waren, mussten auch wir uns auf die vorgeschlagene Einschränkung der WB-Zeit auf 1 Jahr ohne Versenkungsmöglichkeit einlassen. Nur der Berufsverband der HNO-Ärzte war von Anfang an für eine berufsbegleitende und rein kursbasierte Weiterbildung Allergologie. Zu dem Zeitpunkt war uns Beteiligten noch nicht klar, dass die größten Verfechter der berufsbegleitenden und auf reiner Kursweiterbildung beruhenden Weiterbildung im wichtigsten BÄK-Weiterbildungsgremium, nämlich in der „Projektgruppe Novelle

MWBO“, sitzen würden. Im Verlauf erfuhr wir, dass u. a. die anfangs erwähnte HNO-Kollegin Frau Dr. Lundershausen und Herr Dr. Gisbert Voigt, niedergelassener Pädiater und Kinderpneumologe, Vorstandsvorsitzender der Bezirksstelle Osnabrück der Ärztekammer Niedersachsen und gleichzeitig Mitglied des Weiterbildungsausschusses der DAKJ, als Mitglieder dieses entscheidenden BÄK-Gremiums eine auf reinen Kurssystemen basierte, berufsbegleitende Weiterbildung Allergologie anstrebten.

Als die Pläne publik wurden, gab es vehementen Widerstand von allen an der MWBO Allergologie beteiligten Fachgesellschaften inkl. Stellungnahmen von der DGAKI, DDG, GPA, GPP, BAPP, DGKJ, DAKJ und sogar der UEMS. Diese wurden an den Präsidenten der Bundesärztekammer, Herrn Prof. Dr. Montgomery, an alle Präsidenten der Landesärztekammern und z. T. auch an den damaligen Gesundheitsminister Herrn Gröhe verschickt. Daraufhin wurde uns aus dem BÄK-Gremium zugesagt, die Weiterbildungszeit in Allergologie von 1 Jahr beizubehalten und nur für die Berufsgruppe der Pneu-

entscheidenden BÄK-Gremiums in der Vergangenheit von den Delegierten des Deutschen Ärztetages angenommen wurden, sodass wir fest mit den zugesagten Weiterbildungszeiten rechneten. Umso größer war das Entsetzen über die überraschende Entscheidung auf dem 121. Deutschen Ärztetag in Erfurt. Wie anfangs erwähnt, stellten hier Frau Dr. Lundershausen gemeinsam mit Frau Dr. Bubl (HNO-Ärztin; LÄK Sachsen-Anhalt) und Dr. Greve (Internist; LÄK Nordrhein) einen Antrag auf eine ausschließlich berufsbegleitende WBO Allergologie ohne jegliche WB-Zeiten und setzten diesen erfolgreich unter den Delegierten durch. Bei der Zusatzbezeichnung Phlebologie ist dieser Versuch nicht gelungen. Auch hier war, u. a. aufgrund der rückläufigen Zusatzqualifikationen von nur noch 33 im Jahr 2017, eine Abschaffung der Zeiten geplant, welche nicht nur durch Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Vorfeld, sondern v. a. durch den vorbereiteten Einspruch und die Rede eines entsprechend fachlich qualifizierten Chirurgen auf der entscheidenden Sitzung verhindert werden konnte. Auch die eigentlich bereits abgelehnte Zusatz-

**N. Harandi:** Frau Dr. Lundershausen vertritt v. a. die Interessen ihrer niedergelassenen HNO-Kollegen. Mindestweiterbildungszeiten und somit auch die Hürden zur Erlangung einer Weiterbildungsbezeichnung werden von vielen Niedergelassenen sehr kritisch gesehen, dennoch hatten sich alle anderen Berufsverbände mit unserer eingereichten Version einverstanden erklärt und die Notwendigkeit einer fundierten Weiterbildung in Allergologie gesehen. Im Fach HNO besteht die Problematik, dass nur ca. 20–25% der HNO-Ärzte in Deutschland die Zusatzbezeichnung Allergologie führen. Die meisten HNO-Ärzte absolvieren ihre Gebietsweiterbildung in Kliniken ohne Weiterbildungsermächtigung Allergologie. Diese Kliniken geben den operativen Zusatzbezeichnungen den Vorzug. De facto heißt das aber auch, dass gerade die HNO-Ärzte während ihrer Weiterbildungszeit in Kliniken kaum allergologische Patienten sehen und behandeln, sodass im Gegensatz zu uns Kinder- und Jugendärzten noch nicht einmal während der Facharztausbildung eine gute Basis für zukünftige allergologische Tätigkeit geschaffen wird.

*„Mit der Vereinfachung der Weiterbildung ist zweifellos ein Qualitätsverlust verbunden, dessen Konsequenzen die Patienten tragen müssen, die nicht nur unter Heuschnupfen leiden.“*

mologen, Kinder- und Jugendärzte, Dermatologen und HNO-Ärzte auf 6 Monate zu kürzen. Auf diesen Kompromiss ließen sich alle Beteiligten letztendlich ein und hofften auf die Erhaltung der Weiterbildungsqualität durch die Inhalte der Tabelle und die Ausbildung in zertifizierten Weiterbildungszentren.

An dieser Stelle ist wichtig zu erwähnen, dass fast alle Empfehlungen dieses

bezeichnung Sexualmedizin wurde durch die überzeugende Rede einer engagierten Kollegin durchgesetzt. Durch das völlig überraschende Vorgehen von Frau Dr. Lundershausen auf dem Ärztetag ist uns diese Chance leider verwehrt geblieben.

**F. Friedrichs:** *Was sind die genauen Hintergründe für diese Entscheidung und welche Konsequenzen wird sie zukünftig für das Fach haben?*

In den letzten Jahren ist allerdings in allen Fachgruppen ein deutlicher Rückgang der abgeschlossenen Prüfungen in Allergologie zu verzeichnen (224 Prüfungsabsolventen 2007, 111 im Jahr 2016). Da die allergologischen Ziffern von allen Ärzten mit Gebietsweiterbildung Dermatologie, HNO, internistische Pneumologie und Kinderheilkunde gleichermaßen abgerechnet werden können und der EBM nicht zugunsten der Ärzte mit Zusatzbezeichnung Allergologie in Leistungen der allergologischen Grundversorgung (z. B. Pricktest, SCIT) und Spezialversorgung (Organprovokation, Anaphylaxie-Beratung, usw.) geändert wurde, war mit einem weiteren Rückgang der qualifizierten Allergologen in Deutschland zu rechnen.

Vor diesem Hintergrund ist es sicher gerechtfertigt, den Weg zur Weiterbildung Allergologie insgesamt zu erleichtern und somit ein gänzlich „Aussterben“ des Fachs zu verhindern. Eine rein berufs begleitende Weiterbildung klingt für viele Niedergelassene verlockend und wird evtl. zu einem erneuten Zuwachs dieser heterogenen Fachgruppe führen.

Mit der Vereinfachung der Weiterbildung ist aber zweifellos ein Qualitätsverlust verbunden, dessen Konsequenzen die Patienten tragen müssen, die nicht nur unter Heuschnupfen leiden. Eine solide Grundversorgung der Patienten mit einfachen allergischen Erkrankungen ist durch die fundierte Facharztausbildung Kinder- und Jugendmedizin sicher gegeben; daran wird sich in Zukunft auch nichts ändern. Für Patienten mit kom-

plexen allergologischen Erkrankungen (primäre Nahrungsmittelallergie und Anaphylaxie, Neurodermitis, Insektengift- und Arzneimittelallergie, schweres Asthma bronchiale, chronische Urtikaria und seltene Erkrankungen wie exogene allergische Alveolitis und ABPA, usw.) bedeutet die faktische Abschaffung einer strukturierten Ausbildung in einem akkreditierten Zentrum einen Rückschritt in der medizinisch-fachlichen Versorgung. Allein schon das DMP stellt für viele Allgemeinpädiater eine zeitliche Belastung im tagtäglichen Praxisablauf dar. Wie soll nun ausreichende Beratungszeit für komplexe allergologische Fälle in der Praxis zur Verfügung stehen?

terte den Patienten und zuweisenden Kollegen bisher die Orientierung bei der Suche nach einem entsprechend qualifizierten Arzt. An Kliniken mit Weiterbildungsermächtigung besteht die Möglichkeit, in den Sprechstunden und nicht nur theoretisch in Lehrbüchern und Kursen Nahrungsmittel-, Arzneimittelprovokationen, Insektengift-Hypersensibilisierungen zu sehen, Sinn und Unsinn der Komponentendiagnostik zu erlernen und Patienten mit schwerem Asthma differenzialdiagnostisch abzuklären und einzustellen. All diese theoretischen und praktischen Kenntnisse kann man sicher nicht in Kursen und Hospitationen erwerben. Und es ist äußerst fragwürdig, ob weiterbildungsermächtigte Ärzte sich bereit erklären werden, nicht angestellte Ärzte neben der Klinik Tätigkeit und dem sowieso

schon zunehmenden bürokratischen Aufwand weiterzubilden, elektronische Logbücher auszufüllen und Weiterbildungs-gespräche zu führen.

ten festgelegt. Deutschland bildet nun mit 5 weiteren Ländern das Schlusslicht in der allergologischen Weiterbildung auf europäischer Ebene. Entsprechend ungläubig reagieren zurzeit unsere Nachbarländer auf die desaströse Entscheidung des 121. Deutschen Ärztetages in Erfurt und verfassen entsprechende Stellungnahmen.

Wenn die Inhalte unserer MWBO-Tabelle nun auch noch, wie bereits geplant, auf ein Minimum reduziert werden, wird es ganz sicher nicht mehr gelingen, den bisherigen Qualitätsstandard in diesem Fachgebiet aufrecht zu erhalten.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nutzt bei seinen Vorgaben die Inhalte der MWBO, wenn es um die Zuordnung von medizinischen Kompetenzen geht. Und es sind sicher Folgen für die Abrechnung von ambulanten Leistungen und Zuordnung von Leistungen an einzelne Abteilungen im stationären Sektor zu erwarten.

**„Deutschland bildet nun mit 5 weiteren Ländern das Schlusslicht in der allergologischen Weiterbildung auf europäischer Ebene.“**

plexen allergologischen Erkrankungen (primäre Nahrungsmittelallergie und Anaphylaxie, Neurodermitis, Insektengift- und Arzneimittelallergie, schweres Asthma bronchiale, chronische Urtikaria und seltene Erkrankungen wie exogene allergische Alveolitis und ABPA, usw.) bedeutet die faktische Abschaffung einer strukturierten Ausbildung in einem akkreditierten Zentrum einen Rückschritt in der medizinisch-fachlichen Versorgung. Allein schon das DMP stellt für viele Allgemeinpädiater eine zeitliche Belastung im tagtäglichen Praxisablauf dar. Wie soll nun ausreichende Beratungszeit für komplexe allergologische Fälle in der Praxis zur Verfügung stehen?

Die Nennung der Bezeichnung „Allergologie“ auf dem Praxisschild erleich-

terte den Patienten und zuweisenden Kollegen bisher die Orientierung bei der Suche nach einem entsprechend qualifizierten Arzt. An Kliniken mit Weiterbildungsermächtigung besteht die Möglichkeit, in den Sprechstunden und nicht nur theoretisch in Lehrbüchern und Kursen Nahrungsmittel-, Arzneimittelprovokationen, Insektengift-Hypersensibilisierungen zu sehen, Sinn und Unsinn der Komponentendiagnostik zu erlernen und Patienten mit schwerem Asthma differenzialdiagnostisch abzuklären und einzustellen. All diese theoretischen und praktischen Kenntnisse kann man sicher nicht in Kursen und Hospitationen erwerben. Und es ist äußerst fragwürdig, ob weiterbildungsermächtigte Ärzte sich bereit erklären werden, nicht angestellte Ärzte neben der Klinik Tätigkeit und dem sowieso

schon zunehmenden bürokratischen Aufwand weiterzubilden, elektronische Logbücher auszufüllen und Weiterbildungs-gespräche zu führen.

Darüber hinaus ist evtl. auch mit einer Einschränkung des Stellenschlüssels, insbesondere in Kliniken, aber auch in Praxen, zu rechnen, wenn keine Weiterbildungszeiten mehr gefordert werden.

Hinzu kommen die dramatischen Folgen auf europäischer Ebene. In 22 Ländern in Europa ist die Allergologie eine Facharzt Disziplin und nicht nur eine Zusatzbezeichnung wie bisher bei uns in Deutschland (und in nur 4 weiteren Ländern). Die UEMS hatte für die Zusatzbezeichnung Allergologie in Europa eine Mindestweiterbildungszeit von 18 Mona-

**F. Friedrichs:** *Gibt es noch Hoffnung, die Entscheidung des Deutschen Ärztetages rückgängig zu machen?*

**N. Harandi:** Wie beim letzten Vorstoß des BÄK-Gremiums, reine Kursweiterbildung einzuführen, werden auch derzeit Stellungnahmen von allen Fachgesellschaften erstellt und es liegen bereits sehr eindrucksvolle Schreiben vor, u. a. von der UEMS, welche die derzeit frustrierte Stimmung widerspiegeln. Auch diese werden auf der Wiki-BAEK-Plattform veröffentlicht und an alle Präsidenten der BÄK-Gremien und der LÄKs verschickt. Leider ist die Entscheidung des Deutschen Ärztetages bis auf Weiteres bindend. In Deutschland sind für alle Angelegenheiten ärztlicher Weiterbildung eigentlich die Landesärztekammern als Körperschaften



des öffentlichen Rechts zuständig. Die von der Bundesärztekammer erarbeitete MWBO hat für diese nur empfehlenden Charakter. Daher hoffen wir nun, dass nicht alle LÄKs das neue Weiterbildungskonzept übernehmen.

Andernfalls kann die Qualität der Weiterbildung Allergologie nur noch über die Weiterbildungsinhalte unserer Tabelle aufrechterhalten werden. Aber auch hier ist, wie bereits erwähnt, eine Kürzung auf ein Minimum geplant. Eine enge Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften, wie überall betont, sehen wir Allergologen nicht. Die meisten von uns haben sich in ihrer bisherigen beruflichen Laufbahn noch nie mit der Berufspolitik auseinandergesetzt. Gerade die Universitätsprofessoren und wir in der Klinik tätigen Oberärzte, die auf die Qualität der Weiterbildung beharren, nehmen selten an Kammerwahlen, geschweige denn aktiv am gesundheitspolitischen Geschehen teil. Durch eine Teilnahme an den Kammerwahlen hat man die Möglichkeit, zumindest die grobe Richtung in der Berufspolitik durch entsprechende Auswahl der Kandidaten mitzubestimmen.

**F. Friedrichs:** *Wie sieht die zeitliche Umsetzung der neuen Weiterbildungsordnung aus?*

**N. Harandi:** Die genaue inhaltliche Ausgestaltung von Abschnitt B und C wird in den nächsten Monaten von den Weiterbildungsgremien der Bundesärztekammer (BÄK) und Landesärztekammern (LÄK) bestimmt, sodass voraussichtlich bis Ende des Jahres eine komplette neue (Muster-)Weiterbildungsordnung vorliegen wird. Anschließend werden die Landesärztekammern aufgefordert, diese in den jeweiligen Ländern umzusetzen. Auch die elektronischen Logbücher müssen mithilfe

eines externen IT-Anbieters entwickelt und in den Landesärztekammern, welche über eine sehr unterschiedliche EDV-Ausstattung verfügen, eingeführt werden. Wie lange dieser Prozess andauern wird, ist schwierig vorherzusagen. Bei der letzten MWBO-Novelle 2003 hat es ca. 3 Jahre gedauert.

**F. Friedrichs:** *Wie sieht die praktische Umsetzung der neuen MWBO Allergologie aus?*

**N. Harandi:** Durch den Wegfall von Weiterbildungszeiten sind für den Erwerb der Zusatzbezeichnung Allergologie zukünftig nur noch die Weiterbildungsinhalte der Tabelle nachzuweisen, die neben der hauptberuflichen Tätigkeit unter Anleitung zur Weiterbildung befugter Ärzte abgeleistet werden können. Die GPA ist mit 2000 Mitgliedern die größte allergologische Fachgesellschaft in Deutschland. Viele allergologisch interessierte, niedergelassene Kinder- und Jugendärzte sind Mitglied unserer Gesellschaft und helfen tagtäglich mit, die allergologische Grundversorgung unserer Patienten sicherzustellen. Man darf allerdings nicht das Anlegen eines Pricktests oder die Durchführung einer Pollen-Hyposensibilisierung mit der besonders im Bereich der Pädiatrie notwendigen ganzheitlichen allergologischen Betreuung eines meist an mehreren atopischen Erkrankungen leidenden Patienten verwechseln.

Die allergologische Spezialversorgung setzt im Gegensatz zur Grundversorgung eine umfangreiche und intensive Weiterbildung voraus, die mit der Entscheidung des Deutschen Ärztetages faktisch abgeschafft wurde. Daher kommt eine sehr wichtige Aufgabe auf die GPA zu, nämlich die Sicherstellung einer umfangreichen, differenzierten Qualifizierung der Kinder- und Jugendärzte und somit auch

einer hochqualitativen Versorgung unserer Patienten, bei denen im Gegensatz zu den dermatologischen und HNO-ärztlichen Patienten größtenteils mehrere Organe betroffen sind.

Dr. med. Frank Friedrichs



Facharzt für  
Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie,  
Allergologie, Umweltmedizin und  
Kinderpneumologie  
Beauftragter im GPA-Vorstand für  
Berufs- & Gesundheitspolitik  
Vorsitzender der Bundesarbeitsgemeinschaft  
Pädiatrische Pneumologie (BAPP) e.V.  
[frank.friedrichs@t-online.de](mailto:frank.friedrichs@t-online.de)

Dr. med. Neda Harandi



Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin,  
Allergologie, Kinderpneumologie  
Stellvertretende Leiterin der  
AG Fort- und Weiterbildung der GPA  
MWBO-Beauftragte der GPP und GPA  
Fachkliniken Wangen  
Am Vogelherd 14 | 88239 Wangen  
[neda.harandi@wz-kliniken.de](mailto:neda.harandi@wz-kliniken.de)

SERIE: AKTUELLE FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

# Wie lässt sich eine Penicillinallergie nachweisen?

Christian Denne, Ludwigsburg

**Frage:** „Ca. 1 Woche nach Beginn einer Therapie mit Amoxicillin bekam meine Patientin ein urtikarielles Exanthem am gesamten Körper. Ich denke, es könnte sich um eine tatsächliche Penicillinallergie handeln. Deshalb würde ich gerne eine Diagnostik machen. Wenn man sich genauer mit der Penicillinallergie beschäftigt, findet man für Kinder nicht unbedingt eine eindeutige Aussage. Soll man eine Stufendiagnostik machen?“

Wie hoch ist dabei das Risiko einer Reaktion nach Prick? Reicht eine In-vitro-Testung?“

**Dr. med. Christian Denne antwortet:** Urtikaria kann unterschiedliche Ursachen haben. Oft sieht man eine plötzlich auftretende Nesselsucht im Gefolge von akuten Infekten ohne allergischen Hintergrund, egal ob ein Antibiotikum gegeben wird oder nicht. Daneben ist eine Urtikaria die klassische Manifestation der allergischen Sofortreaktion, welche typischerweise innerhalb einer Stunde, selten bis 12 Stunden nach Exposition gegenüber einem Allergen auftritt.

Zur weiteren Untermauerung der Diagnose Typ-I-Allergie nach Coombs und Gell könnte ein spezifisches Immunglobulin E (sIgE) gegen Amoxicillin (z. B. c6, Thermo Fisher Scientific) bzw. ein Prick-Test mit diesem Antibiotikum durchgeführt werden. Es gibt leider keine kommerziell erhältlichen Prick-Lösungen, sodass man „off-label“ entweder eine eigens hergestellte Kochsalzsuspension des Medikaments oder die Ampicillin-i.v.-Lösung nehmen muss. Bei der Anwendung ist die irritative Schwellenkonzentration (max. 20 mg/ml für Amoxicillin) zu berücksichtigen,

da zu hohe Arzneimittelkonzentrationen auch bei Gesunden eine Reaktion hervorrufen [2]. Systemische Reaktionen bei Prick-Tests betreffen eher Hymenoptera-Testungen und sind zudem extrem selten. Das Risiko einer Anaphylaxie wäre bei Amoxicillin meines Erachtens sehr unwahrscheinlich. Trotz des ähnlichen biochemischen Grundgerüsts von Amoxicillin und Penicillin reagieren viele Patienten nur auf bestimmte Betalaktam-Antibiotika, auf andere wiederum nicht [5]. Der angesprochene Begriff „Penicillinallergie“ muss also differenziert betrachtet werden.

Für die Aussage „Allergie: ja/nein“ sind diese obigen Tests allein nicht ausreichend. Hierzu muss das klinische Gesamtbild betrachtet werden. Die Klinik des Kindes entspricht eher der einer parainfektiosen Urtikaria. Eine echte Medikamentenallergie würde sich nach den 7 Tagen typischerweise als makulopapulöses Exanthem äußern (Non-Typ-I-Allergie). In diesem Fall wäre wegen der bekannten Assoziation mit einer Amoxicillin-Einnahme auch

an eine infektiöse Mononukleose differenzialdiagnostisch zu denken [4].

Eltern und leider auch Therapeuten äußern schnell die Vermutung einer Medikamentenallergie. Dies kann in >90% der Fälle bei sorgfältiger Anamnese und Diagnostik widerlegt werden [3]. Dabei sollte bei unklaren Fällen großzügig die oben beschriebene Allergiediagnostik einschließlich einer offenen Provokation durchgeführt werden, um zu verhindern, dass wichtige Medikamente den Patienten bei gegebener Indikation grundlos vorenthalten werden. Amoxicillin ist ein Standardmedikament in der Pädiatrie und First-line-Therapeutikum bei ambulant erworbener Pneumonie [1].

Ein Allergie-Notfallpass bezüglich des betreffenden Antibiotikums wird ausgestellt, wenn die Reaktion sicher auf eine allergische Reaktion hinweist. Dies ist bei unserer Patientin nach dem aktuellen Stand nicht indiziert. Selbst wenn die Patientin akut anaphylaktisch reagieren würde, wäre ein Notfallset (systemisches Kortikoid, Antihistamini-

kum, Adrenalinautoinjektor, inhalatives kurzwirksames Betamimetikum) nicht erforderlich, da die Exposition ja „vermeidbar“ ist.

Dr. med. Christian Denne, M.A.

Regionale Kliniken Holding RKH GmbH  
Posilipostraße 4 | 71640 Ludwigsburg  
christian.denne@kliniken-lb.de

## Literatur

- 1 Adams O, Ankermann T, Baumann U et al. S2k-Leitlinie Management der ambulanten Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP). AWMF Reg. Nr. 048/013. 3/2017
- 2 Brockow K, Przybilla B, Aberer W et al. S2K-Leitlinie Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. Allergo J Int 2015; 24: 94
- 3 Klimek L, Pfaar O, Rietschel E. Allergien bei Kindern und Jugendlichen. Schattauer Verlag Stuttgart, 2014
- 4 Ónodi-Nagy K, Kinyó Á, Meszes A et al. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization Allergy Asthma Clin Immunol 2015; 11(1): 1
- 5 Sánchez-Morillas L, Rojas-Pérez-Ezquerro P, González-Mendiola R et al. Selective sensitization to Penicillin V with tolerance to other betalactams. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2014; 8(1): 74-6

SERIE QUARTHEFT: AKTUELLE FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

# Spezifische Immuntherapie

## Vergleichsstudien zu SIT-Präparaten sind rar

Frank Friedrichs, Aachen

**Frage:** „Warum gibt es eigentlich keine Vergleichsstudien unterschiedlicher Präparate, z. B. SCIT mit Allergoiden oder normalen Allergenen, SCIT oder SLIT?“

**Dr. med. Frank Friedrichs antwortet:** „Vergleichsstudien mit Allergoiden und nicht-modifizierten Allergenextrakten existieren jedoch nur vereinzelt.“ Der Hinweis auf eine Literaturstelle im „Unabhängigen Informationsblatt Der Arzneimittelbrief“ auf eine ähnliche Leser-anfrage [1] führt zu einer 11 Jahre alten spanischen Publikation über eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der 23 Patienten entweder mit 11 Injektionen eines unmodifizierten Gräserpollenextrakts (n=12) oder einem modifizierten Allergen, d.h. Allergoid (n=11), behandelt wurden. Ziel der Studie war der Nachweis der Sicherheit einer Therapie mit Allergoiden (mit höherer Allergenmenge) gegenüber der damaligen Standardtherapie [2].

Weitere Studien zu dieser für die Praxis sehr relevanten Frage nach dem Unterschied der Effektivität von Allergoiden und unmodifizierten Allergenen sind nicht publiziert.

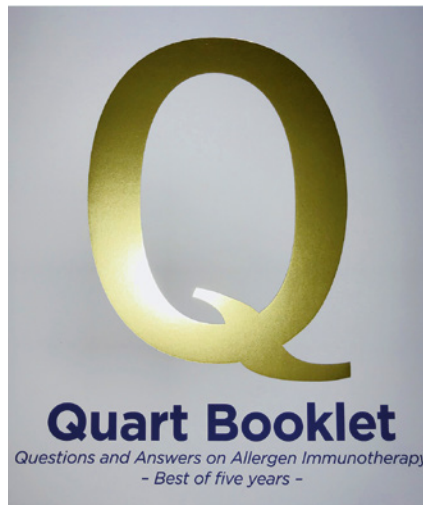
Direkte „head-to-head“, randomisierte, plazebokontrollierte, prospektive Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Therapieverfahren sind im Bereich der Spezifischen Immuntherapie (SIT) rar. Die aktuelle Metaanalyse über „SCIT oder SLIT bei allergischer Rhinitis“ von Durham und Penagos listet mit Stand November 2015 insgesamt 19 Studien auf, von denen 13 offen durchgeführt wurden [3]. Eine Studie war retrospektiv und eine weitere wurde mittels Fragebo-

gen durchgeführt. Übrig bleiben in der Metaanalyse 4 Publikationen, die in den Jahren zwischen 1996 und 2012 publiziert wurden. Diese 4 Studien von Quirino (n=20, Gräsermischung), Khinchi (n=71, Birke), Ventura (n=40, Zypresse) und Yukselen (n=31, Hausstaubmilben) weisen nach Angaben der Autoren Durham und Penagos methodische Schwächen auf, z. B. zu kleine Patientenzahlen oder unvollständige Angaben in der Publikation, bei 3 der 4 Studien auch die Gefahr eines Bias. Es ist nur eine Studie dabei, die ausschließlich Kinder untersucht hat (Yukselen).

So bleibt die Frage nach dem „warum“: Ganz allgemein kann man hierauf ant-

worten, dass in der Regel seitens der Hersteller der Allergenextrakte in der Vergangenheit nichts gemacht wurde, was nicht verlangt wurde. Mehr als die Hälfte der Verordnungen von „wichtigen“ Allergenen zur SIT entfielen bis zum Inkrafttreten der Therapie-Allergene-Verordnung (TAV) 2008 auf sogenannte Individualrezepturen (ohne Zulassung durch das Paul-Ehrlich-Institut). Umfangreiche Zulassungsstudien, wie sie bei Neuzulassungen oder im Rahmen der TAV in den letzten Jahren gefordert werden, sind für die Hersteller mit sehr hohen Investitionen verbunden. Die angekündigte Zahl der TAV-Allergenprodukte, die die Hersteller bis 2022/2023 zulassen wollen, hat sich nicht ohne Grund inzwischen schon mehr als halbiert.

Kontrollierte, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studien im Bereich der SIT werden in der Regel mit einem Verum-Extrakt gegenüber Plazebo bei Erwachsenen mit allergischer Rhinitis und/oder allergischem Asthma über ein Jahr durchgeführt. Häufig liegt der Effekt (Veränderung im kombinierten Symptom-Medikations-Score) zwischen 20% und maximal 40% über Plazebo. Andere relevante Allergien der Patienten, stark schwankender Pollenflug (z. B. Birke) und viele andere äußere Faktoren „stören“ bei den SIT-Studien. Drop-Outs gefährden die Studien, insbesondere, wenn diese



über 2 oder 3 Jahre durchgeführt werden sollen.

Für eine prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie, die zwei durch Einzelstudien nachgewiesene wirksame Therapieprinzipien (Allergoid oder unmodifiziertes Allergen, SLIT oder SCIT) vergleichen soll, müsste eine sehr hohe Patientenzahl (500–1000 oder mehr Studienteilnehmer) eingeschlossen werden. Das im direkten Vergleich „unterlegene“ Produkt würde einen Wettbewerbsnachteil einfahren. Es ist also nicht verwunderlich, dass es solche Studien kaum gibt.

Eine solche Studie müsste zudem herstellerunabhängig finanziert (z. B. durch die DFG) werden. Selbst dann stellt sich

die Frage, ob genug Patienten (erst recht in den Zeiten der TAV) rekrutiert werden könnten.

Auf absehbare Zeit wird es erforderlich sein, dass man einzelne kontrollierte Studien betrachtet und bei gleichen primären Endpunkten (z. B. kombinierter Symptom-Medikations-Score) die Ergebnisse vergleicht.

#### Dr. med. Frank Friedrichs

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin  
Allergologie, Umweltmedizin  
und Kinderpneumologie  
Beauftragter im GPA-Vorstand für Berufs-  
u. Gesundheitspolitik  
Vorsitzender der Bundesarbeitsgemeinschaft  
Pädiatrische Pneumologie (BAPP) e.V.  
[frank.friedrichs@t-online.de](mailto:frank.friedrichs@t-online.de)

#### Literatur:

- 1 Anonymous. Leserbrief: Depigoide in der spezifischen Immuntherapie. Der Arzneimittelbrief 2006; 12: 96
- 2 Casanovas M, Sastre J, Fernández-Nieto M et al. Double-blind study of tolerability and antibody production of unmodified and chemically modified allergen vaccines of Phleum pratense. ClinExp Allergy 2005; 35: 1377-83
- 3 Durham S, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 339-49

Das „Quartheft“ erscheint viermal jährlich mit Unterstützung der Firma **ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG**, Hermann-Körner-Straße 52, 21465 Reinbek. Die Schriftleiter Dr. med. Frank Friedrichs (Aachen) und Prof. Dr. med. Matthias Kopp (Lübeck) sowie ein Kreis von anerkannten Expertinnen und Experten beantworten die praxisrelevanten Fragen. Die Antworten sind, soweit möglich, evidenzbasiert. Da es zu vielen Fragen rund um die SIT jedoch nach wie vor keine ausreichenden Studiendaten gibt, spielt auch die Erfahrung der Experten eine große Rolle. Eine rechtsverbindliche Empfehlung kann daher durch die Antworten nicht offeriert werden.

Die Firma ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG bietet interessierten Ärzten an, das aktuelle Quartheft kostenfrei zu bestellen. Bitte schreiben Sie hierfür eine Email mit Ihren Adressdaten unter dem Betreff „Quartheft“ an die folgende Emailadresse: [info@allergopharma.com](mailto:info@allergopharma.com).

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (27)

# Schwere Influenza bei Defekt des IRF7

Volker Wahn, Berlin

Bereits seit einigen Jahren sind Immundefekte bekannt, bei denen keine allgemeine, sondern nur eine selektive Infektanfälligkeit gegenüber bestimmten Erregern besteht. In dieser Serie wurde bereits mehrfach über solche Defekte berichtet (z.B. atypische Mykobakterien, Candida, Herpes-simplex-Enzephalitis). Auf Basis der Arbeit von Ciancanelli et al. (2015) muss nun auch die Anfälligkeit gegenüber schwerer Influenza dazu gerechnet werden, auch wenn bisher nur 1 Patient beschrieben wurde [1].

## Indexpatient

Die Indexpatientin war ein 7-jähriges Mädchen, das ein lebensbedrohliches ARDS nach der Primärinfektion mit H1N1-Influenza entwickelt hatte. Abgesehen davon hatte sie keine besondere Infektneigung, weder gegenüber anderen Viren noch gegenüber anderen Mikroorganismen. Mittels Whole Exome Sequencing

konnte eine Compound-heterozygote Mutation im *IRF7*-Gen nachgewiesen werden. Beide Eltern waren einfach heterozygot für je eine der beiden Mutationen.

## Rolle von IRF7

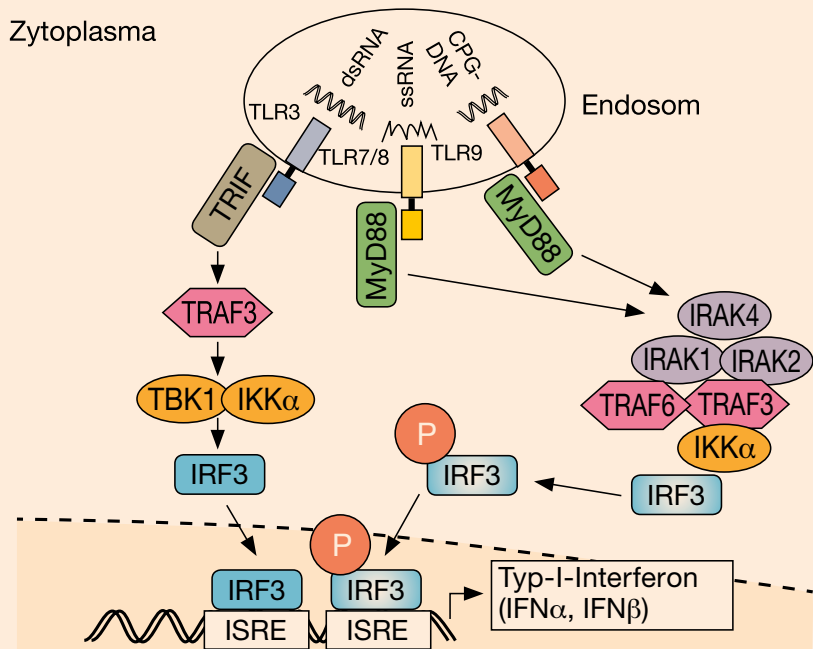
IRF7 (Interferon regulatory factor 7) ist ein Transkriptionsfaktor, der für die Tran-

skription von Interferongen des Typ I (IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\epsilon$ , IFN $\kappa$ , IFN $\omega$ ) und Typ III (IL29, IL28A, IL28B) verantwortlich ist. Die identifizierte Compound-heterozygote Mutation muss funktionell als Loss-of-Function-Mutation angesehen werden. Dabei bewirkt die eine heterozygote Mutation die Blockade der IRF7-Phosphorylierung, die andere führt zur Blockade des nukleären Exports.

Abbildung: Signale über IRF7

Während einige Toll-like-Rezeptoren (TLR) auf der Zelloberfläche exprimiert sind, gilt dies nicht für die endosomal lokalisierten TLR3, TLR7/8 und TLR9. Diese können unterschiedliche Nukleinsäurestrukturen, wie sie z. B. in bestimmten Viren vorhanden sind, erkennen. So werden durch Aktivierung des TLR3-Signalwegs die Moleküle TRIF (TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN $\beta$ ), TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3), TBK1 (TANK-binding kinase 1), IKK (inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase) und schließlich IRF3 (interferon-regulatory factor 3) getriggert. Die Signalwege über TLR7/8 und TLR9 nutzen anstelle von TRIF das Adaptermolekül MyD88 (myeloid differentiation primary-response protein 88). Nach Aktivierung werden Signale über verschiedene IRAKs (interleukin-1 receptor-associated kinase), TRAF3, TRAF6 und IKK $\alpha$  weiterleitet. IRF7 interagiert mit IKK $\alpha$  und wird dabei phosphoryliert. Anschließend kann das IRF7 in den Zellkern transloziert werden, wo es nach Bindung an ISRE (IFN-stimulated response element) die Transkription der Gene für Typ-I-Interferone ( $\alpha$  und  $\beta$ ) bewirkt. Es wird verständlich, dass bei Fehlen von IRF7 die Synthese von Typ-I-Interferonen beeinträchtigt ist und Influenza-Viren intrazellulär nur insuffizient kontrolliert werden können.

Zytoplasma





Funktionelle Untersuchungen an Leukozyten, plasmazytoiden dendritischen Zellen, Fibroblasten und induzierten pluripotenten Stammzellen lassen die Folgen der molekularen Defekte erkennen:

1. Reduzierte Produktion von Typ-I- und Typ-III-Interferonen.
2. Verstärkte Replikation von Influenza-Viren.

## Immunität gegenüber Influenza

Wie kann man nun die gestörte Influenza-Immunität durch den beschriebenen genetischen Defekt verstehen?

Das Influenza-Virus gehört zu den umhüllten Viren mit einer einzelsträngigen,

segmentierten RNA, die im Endosom von den beiden Rezeptoren TLR7 und TLR8 erkannt wird.

Wie alle anderen Viren auch löst natürlich das Influenza-Virus spezifische Reaktionen von B- und T-Zellen aus. Diese sind hinlänglich bekannt. Weniger bekannt ist, dass auch das angeborene Immunsystem involviert wird. In der Abbildung wird der Signalweg erläutert, über den IRF7 zur Transkription von Typ-I-Interferonen führt, die in nicht infizierten Zellen ein antivirales Stadium erzeugen können.

## Fazit

Auch bei einer schwer verlaufenden Influenza-Infektion kann ein genetischer

Defekt für den außergewöhnlichen Verlauf verantwortlich sein.


Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin  
[volker.wahn@charite.de](mailto:volker.wahn@charite.de)

## Literatur

- 1 Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science*. 2015; 348(6233): 448-53
- 2 O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(6): 453-60

## Anlässlich des diesjährigen Allergiekongresses ...

... erscheint das Sonderheft „Prävention“ der GPA Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“. Das Heft deckt auf 48 Seiten alle wichtigen Aspekte der Allergieprävention ab: die Ernährung zur Prävention, immunologische Ansätze (Prä-/Probiotika, unspezifische Immunmodulation, Impfen, Spezifische Immuntherapie) sowie zahlreiche Umweltfaktoren, darunter Infektionen, Geburtsmodus, Medikamente, Indoor-Allergene, Feinstaub, Rauchen sowie Schutz vor arbeitsbedingten Allergenen. Vergessen Sie nicht, sich Ihr Exemplar beim  DAK am Stand der GPA abzuholen.



## UMWELTMEDIZIN

# Feine und ultrafeine Stäube beeinflussen wesentlich die Kindergesundheit (Teil 1)

Thomas Lob-Corzilius, Osnabrück

In der von unterschiedlichen Medien rezipierten Pressemitteilung der GPA vom Mai 2017 („Kinderärzte und Umweltmediziner fordern strikte Einhaltung der EU-Grenzwerte für Feinstaub und Stickoxid“ [2]) wurde v. a. auf die Bedeutung der verkehrsbedingten Emissionen für die Kindergesundheit verwiesen. Dieser Artikel befasst sich nun ausführlicher mit den physikochemischen und (patho-)physiologischen Grundlagen der Feinstäube und ultrafeinen Partikel. Er lenkt ferner die Aufmerksamkeit auf andere Feinstaubquellen wie Ammoniak, aber auch Silvesterfeuerwerke, die ebenfalls einen bedeutsamen Beitrag zur Luftschadstoffbelastung national, aber auch europaweit leisten. In der kommenden Ausgabe sollen dann die gesundheitlichen Auswirkungen sowie weitere, sinnvolle Minimierungsstrategien diskutiert werden.

## Was ist Feinstaub?

Feinstaub besteht aus einem komplexen Gemisch fester und flüssiger Partikel unterschiedlicher Größe und Stoffe. Feinstaub ist ubiquitär verbreitet und hat teilweise natürliche Quellen wie Pollen, Insektenbestandteile, Mineralien und aufgewirbelten Sand, z. B. aus der Landwirtschaft, aber auch aus Wüsten

stammend. Andere Anteile kommen aus Verbrennungsprozessen und Transport in Verkehr, Industrie und Haushalt wie Ruß, Reifen- und Bremsabrieb, Metalle und Salze.

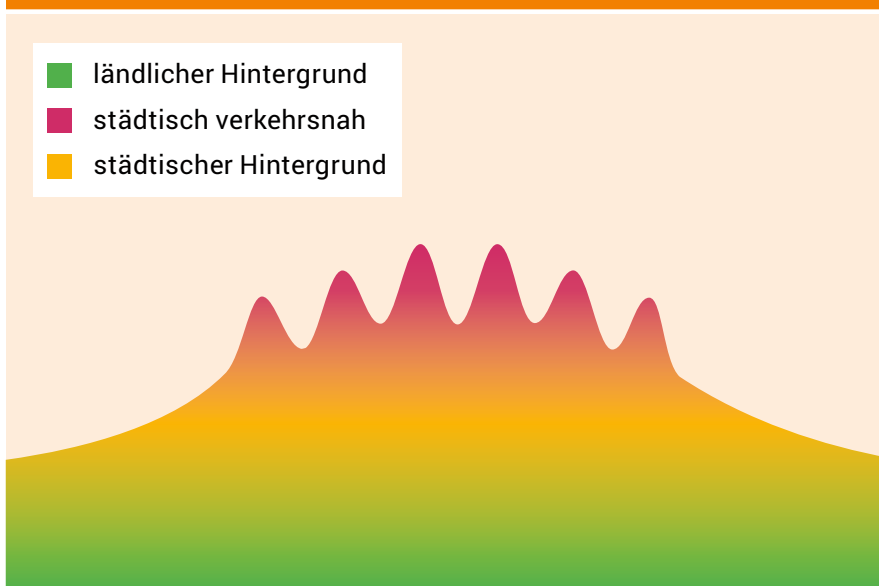
Entstehen die Partikel durch gasförmige Vorläufersubstanzen wie z. B. dem Ammoniak, werden sie als **sekundäre Feinstäube** bezeichnet. Mehr als zwei Drittel

aller Feinstäube sind sekundärer Natur. Landwirtschaftliche Emissionen machen mit ca. 40% den höchsten relativen Anteil an der Feinstaubbelastung aus. Dies wird im Jahresmittel als sog. Hintergrundbelastung bezeichnet (Abb. 1).

In wissenschaftlichen Publikationen werden Feinstäube unterteilt in:

- Lungengängige Stäube mit einer Größe bis zu 10 µm (PM 10), entsprechend der Größe einer Zelle; sie werden als Feinstäube bezeichnet,
- Partikel bis zu 2,5 µm (PM 2,5), entsprechend der Größe eines Bakteriums, werden als Feinststäube bezeichnet. Feinststäube können bis in die terminalen Bronchien und Alveolen inhaliert werden.
- Schließlich werden noch die ultrafeinen Partikel (UFP) mit einer Größe bis zu 0,1 µm (PM 0,1) unterschieden; dies entspricht in etwa der Größe von Viren oder noch kleiner. Die UFP's werden über das alveolokapilläre Interstitium in die Blutbahn aufgenommen, über den Kreislauf verteilt und können somit systemisch wirksam werden. Möglicherweise sind sie auch in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Abbildung 1. ↗ Belastung durch Feinstaub und Stickstoffdioxid aus unterschiedlichen Quellen



mit frdl. Genehmigung des Umweltbundesamts, modifiziert nach [3]

## Grenzwerte und Messverfahren

Zum Schutz der menschlichen Gesundheit gelten seit dem 1. Januar 2005 für die europäische Union für die **Feinstaubfraktion bis PM 10** ein **Tagesgrenzwert** von **50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$** , der nicht öfter als 35-mal im Jahr überschritten werden darf sowie ein zulässiger **Jahresmittelwert** von **40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$** . Für die noch **kleineren Partikel PM 2,5** ist seit 1. Januar 2015 ein Zielwert von **25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$**  im Jahresmittel verbindlich einzuhalten, ab dem 1. Januar 2020 dürfen die **PM 2,5-Jahresmittelwerte** den Wert von 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nicht mehr überschreiten.

Die von der WHO schon seit Jahren empfohlenen Richtwerte liegen mit 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  für **PM 10** und mit 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  für **PM 2,5** nur bei der Hälfte der Grenzwerte der europäischen Union!

Gemessen wird das Gewicht auf Filtern bezogen auf die Partikelgröße pro  $\text{m}^3$

Luft. Gegenüber 10  $\mu\text{m}$  Partikeln sind bei gleichem Gewicht >50-mal mehr Teilchen mit einer Größe von 2,5  $\mu\text{m}$  in der Luft pro  $\text{m}^3$ , von den ultrafeinen Partikeln (PM 0,1) sind sogar 10.000-mal mehr. Entscheidend ist aber deren reaktive Oberfläche, an die eine Vielzahl toxischer und auch karzinogener Substanzen wie die Polyzyklischen Aromate (PAK: Benzol, Phenol etc.) andocken und damit in den Körper gelangen können. Primäre UFP's haben eine kurze Lebensdauer (Minuten bis Stunden) und bilden über Koagulations- und/oder Kondensationsreaktionen rasch größere, komplexe Aggregate bis etwa 1  $\mu\text{m}$ . Sie befinden sich im Allgemeinen in frischen Emissionen aus Verbrennungsprozessen wie Kraftfahrzeugabgasen und photochemischen Reaktionen in der Luft [5].

## Stickoxide, Feinstaub und UFP

Die wachsende Bedeutung von Feinstaub und UFP's im Gemisch verkehrsabhängi-

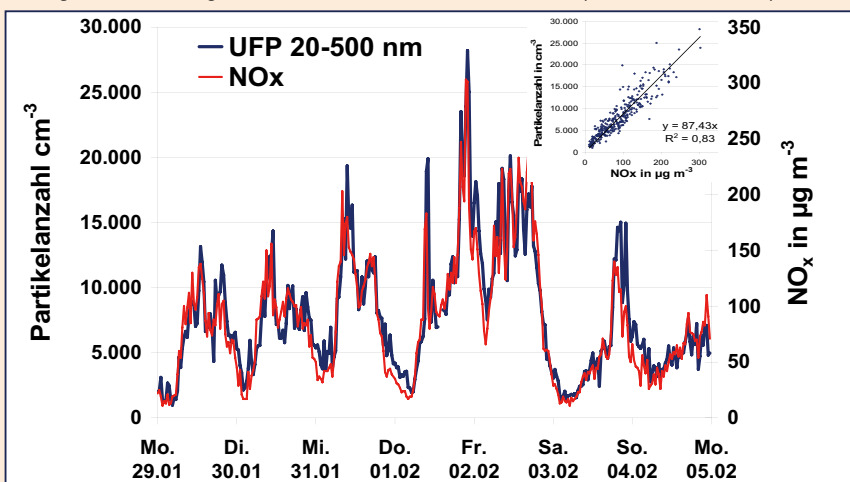
ger Luftschadstoffe wird auch durch die aktuelle Diskussion um die gesundheitlichen Wirkungen von Stickoxiden ( $\text{NO}_2$ ) deutlich. Wissenschaftlich wird intensiv die Frage diskutiert, inwieweit diese dem  $\text{NO}_2$  als Gas alleine zuzuschreiben sind oder ob  $\text{NO}_2$  nicht vielmehr als gut messbarer und wesentlicher Indikator für ein Gemisch verkehrsabhängiger Luftschadstoffe, wie ultrafeine Partikel, Ruß (elementarer Kohlenstoff), PAK etc. dient.

Illustriert wird diese Hypothese z.B. durch Luftschadstoffmessungen, die im Rahmen des UFIPOLNET-Projekts mit dem Ziel einer Dauermessung von Ultrafeinstaubpartikel-Größenverteilungen in Dresden erfolgten [6] (Abb. 2). In der Grafik wird eine gute Korrelation zwischen Stickoxiden ( $\text{NO}_x$ ) und der Anzahl ultrafeiner und feiner Partikel für eine Messung über 8 Tage im Jahr 2007 gezeigt. Interpretierbar ist sie nur bei gleicher Belastungsquelle (hier der Kraftfahrzeugverkehr). Mit Einführung der Dieselpartikelfilter in den letzten 10 Jahren hat sich dieses Verhältnis geändert. Dazu gibt es aber bisher keine Folgeuntersuchungen.

Im Februar 2018 hat das Umweltbundesamt einen ausführlichen Abschlussbericht zur „Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland“ [7] vorgelegt. In der dazu erschienenen Pressemitteilung wird dargelegt, dass sich „für das Jahr 2014 statistisch etwa 6.000 vorzeitige Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf die  $\text{NO}_2$ -Hintergrund-Belastung im ländlichen und städtischen Raum zurückführen lassen. Die Studie zeigt außerdem: Die Belastung mit Stickstoffdioxid steht im Zusammenhang mit Krankheiten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Schlaganfall, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und Asthma“. [8].

Abbildung 2. ↗ Luftschadstoffmessungen in Dresden: UFP und Stickoxide verhalten sich in dieser Messung über 8 Tage fast parallel

Vergleichsmessungen  $\text{NO}_x$  Dresden Schlesischer Platz (29.01.–05.02.2007)



14.05.2007

Freistaat Sachsen  
Sächsisches Landesamt für Umwelt und Geologie

UFIPOLNET – Dauermessung von Ultrafeinstaub-Partikelgrößenverteilungen in der Stadt

Diese klare Zuordnung ist nicht unwidersprochen geblieben. So hat Wichmann in seinem Diskussionsbeitrag „Gesundheitliche Risiken von Stickstoffdioxid im Vergleich zu Feinstaub und anderen verkehrsabhängigen Luftschadstoffen“ [4] dargelegt, dass „die Datenlage zu Effekten der *Langzeitexposition* von NO<sub>2</sub> weniger eindeutig ist. In den quantitativen Abschätzungen auf die Mortalität sehen US-Environmental Agency und WHO/EU die Datenlage zu vorzeitigen Todesfällen und verlorenen Lebensjahren als begrenzt an. [...] Die Beweiskraft für Effekte der *Langzeitexposition* von Feinstaub (PM 2,5) auf die Mortalität (Gesamtsterblichkeit) sowie Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen wird von WHO/EU und US-EPA als hoch angesehen. [...] WHO/EU verweist darauf, dass NO<sub>2</sub> möglicherweise ein Schadstoffgemisch repräsentiert und man nicht ausschlie-

ßen kann, dass derartige Abschätzungen nicht die Wirkungen des NO<sub>2</sub>-Gases allein wiedergeben.“

Die hier erwähnten, gesundheitlichen Auswirkungen von Luftschadstoffen werden ausführlich im Teil 2 der kommenden Ausgabe dieses Journals dargestellt werden.

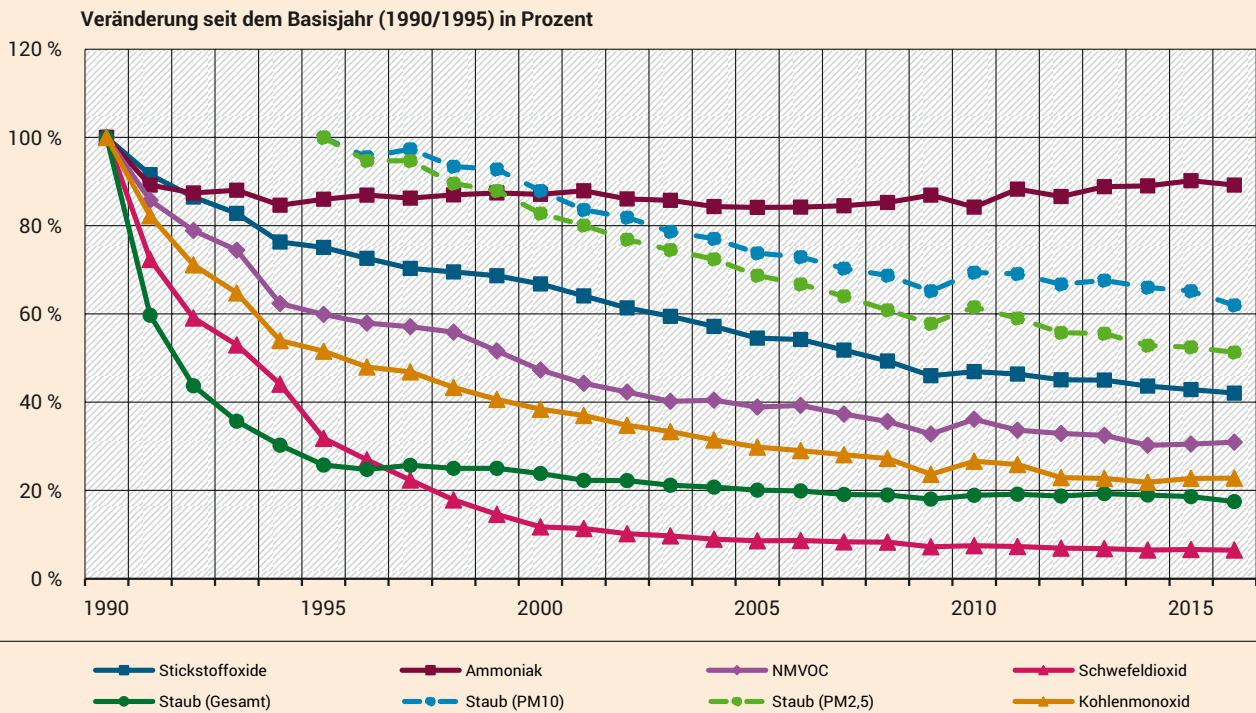
### Ammoniak als wichtige Feinstaubquelle

Ammoniak (NH<sub>3</sub>) ist ein giftiges Gas mit einem stechenden Geruch, das Augen und Atemwege reizt. Sobald es freigesetzt wird, reagiert es rasch mit anderen Luftschadstoffen und bildet Ammoniumsulfat sowie -nitrat als Feinstaubpartikel <PM 2,5. Über 90% der Ammoniakemissionen in Europa stammen aus der Landwirtschaft. Der größte Teil

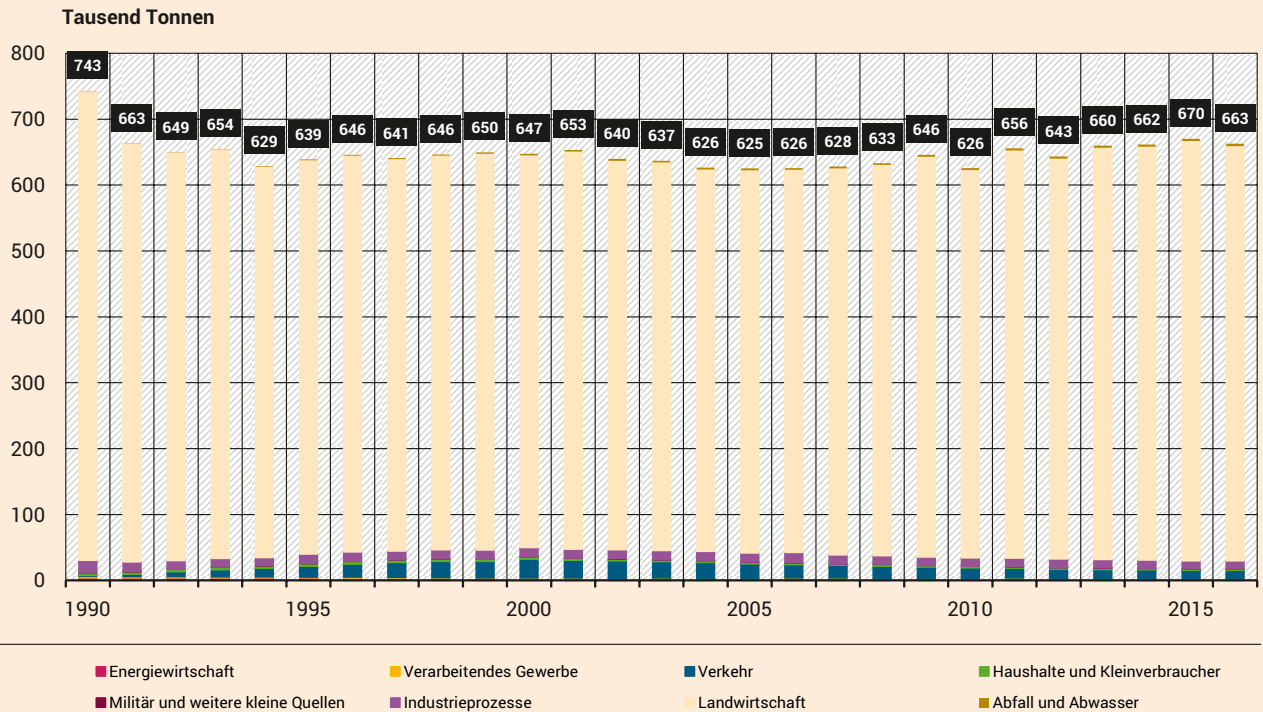
davon entsteht in der Tierhaltung, meist bei der Zersetzung von Harnstoff oder Eiweiß in der Gülle von Nutztieren. Ammoniumnitrat, das aus der Reaktion von Ammoniak mit Salpetersäure hervorgeht, trägt in vielen westeuropäischen Städten mit einem Anteil von 10–20% zur Feinstaubbelastung bei. In Regionen mit intensiver Massentierhaltung, wie z. B. im westlichen Niedersachsen, liegt der Anteil noch wesentlich höher. Ammoniumsulfat und -nitrat verbleiben als sekundärer Feinstaub für einige Tage, teilweise sogar bis zu einer Woche in der Atmosphäre und werden über große Entfernungen transportiert, beeinträchtigen somit Ökosysteme sowie die Gesundheit von Menschen in ganzen Regionen [9].

Wie die Abbildung 3 des Umweltbundesamts belegt, sind die Ammoniakemissionen in Deutschland als einzigem

Abbildung 3. ↗ Entwicklung der Emissionen ausgewählter Luftschadstoffe zwischen 1990 und 2015



Quelle: Umweltbundesamt, Nationale Trendtabellen für die deutsche Berichterstattung atmosphärischer Emissionen seit 1990, Emissionsentwicklung 1990 bis 2016 (Endstand 02/2018)

**Abbildung 4. ↗ Quellen von Ammoniak-Emissionen: Die Landwirtschaft macht den größten Anteil aus**

Verkehr: ohne land- und forstwirtschaftlichen Verkehr  
 Haushalte und Kleinverbraucher: mit Militär und weiteren kleinen Quellen (u.a. land- und forstwirtschaftlichem Verkehr)

Quelle: Umweltbundesamt, Nationale Trendtabellen für die deutsche Berichterstattung atmosphärischer Emissionen seit 1990, Emissionsentwicklung 1990 bis 2016 (Endstand 02/2018)

mit frdl. Genehmigung des Umweltbundesamts

Luftschadstoff in den letzten 25 Jahren nach anfänglicher leichter Reduktion in den letzten 5 Jahren noch angestiegen! Davon stammen um die 95% aus der Landwirtschaft mit ihrer intensiven Massentierhaltung (Abb. 4).

Diese Entwicklung erfolgte trotz der lange bekannten und in der EU vereinbarten, nationalen Emissionshöchstmenge (NEC) für Deutschland von 550 Kilotonnen pro Jahr. Soweit absehbar wird dies nach dem Stickoxid die nächste Vertragsverletzungsklage vor dem Europäischen Gerichtshof nach sich ziehen.

### Minimierungsstrategien

Diese lassen sich prinzipiell in kurz-, mittel- und längerfristige Strategien unterscheiden [9].

1. Durch Verkleinerung der offenen Oberfläche bei der Güllelagerung können Ammoniakemissionen rasch reduziert werden. Dazu gehören:

- Abdecken des Güllebehälters durch einen Deckel, ein Dach oder eine Plane,
- Zugabe von Schwimmdecken wie Kunststofffolien, Stroh, Torf oder Rinde,
- das Ermöglichen einer natürlichen Kruste auf der Gülleoberfläche,
- den Ersatz von Güllegruben durch abgedeckte Tanks oder offene Tanks mit größerer Tiefe,
- Güllesäcke oder Aufbewahrungskisten.

2. Eine verbesserte Bodendüngung kann durch andere Ausbringungsmethoden rasch umgesetzt und dadurch der Luftkontakt mit Ammoniak

vermindert werden, beispielsweise durch

- Verbreiten der Gülle durch einen Schleppschauch oder Schleppschuh,
- Verwenden von Gülle-Injektoren zum direkten Einspritzen,
- Einarbeiten von Mist und Gülle in den Boden,
- Verdünnen der Gülle um mindestens 50% durch Niederdruckbewässerungssysteme.

3. Der Einsatz von eiweißarmem Futter hat erheblichen Einfluss auf die resultierenden Ammoniakemissionen und ist zudem eine kostengünstige Strategie. Dies geschieht durch:

- das Erhöhen des Anteils nicht stärkehaltiger Polysaccharide im Futter,
- die Zugabe von Futterergänzungsmitteln zur Senkung des pH-Werts.



4. Prinzipiell rasch umsetzbar wäre eine individuelle Reduktion des Fleischkonsums, aber häufig ändert das Wissen um die Bedeutung von Veränderung nicht zwingend das eigene Verhalten. Mittel- und langfristig wird unsere Gesellschaft wie bei anderen Nachhaltigkeitsthemen [1] eine gezielte Veränderung der landwirtschaftlichen Produktionsweise und Rückbau der intensiven Massentierhaltung herbeiführen müssen.

## Dicke Luft zum Jahreswechsel

Aber nicht nur die Landwirtschaft setzt erhebliche Mengen an Feinstäuben frei, auch die jährlichen Silvesterfeuerwerke tragen erheblich dazu bei. Dabei werden rund 5000 Tonnen Feinstaub (PM10) frei gesetzt, dies entspricht in etwa 17% der jährlich im Straßenverkehr abgegebenen Menge.

Wie schnell die Feinstaubbelastung nach dem Silvesterfeuerwerk abklingt, hängt v. a. von den Wetterverhältnissen ab. Kräftiger Wind hilft, die Schadstoffe rasch zu verteilen. Bei windschwachen

Wettersituationen mit eingeschränktem vertikalem Luftaustausch verbleiben die Schadstoffe jedoch über viele Stunden in der Luft und reichern sich in den unteren Atmosphärenschichten an. So wurden zum Jahreswechsel 2016/2017 in Leipzig 1860  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  gemessen. Aber auch in München und Nürnberg lagen die Konzentrationen über 1000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . In Städten, in denen auch sonst erhöhte Feinstaubkonzentrationen gemessen werden, führt diese Zusatzbelastung durch Silvesterfeuerwerk oft zu besonders deutlichen Überschreitungen des Tagesmittelwerts bis hin zu 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  [10].

Die optimale Minimierungsstrategie ist es, den Konsum an Feuerwerksartikeln schon bei der nächsten Jahreswende zumindest zu reduzieren, wenn nicht ganz zu vermeiden.

Dr. med. Thomas Lob-Corzilius

Kinder- und Jugendarzt  
Allergologie, Kinderpneumologie, Umweltmedizin  
Sprecher der WAG Umweltmedizin der GPA  
[thlob@uminfo.de](mailto:thlob@uminfo.de)

## Literatur

- 1 Dehmer R, Lob-Corzilius Th. Der stille Frühling – ein Leben ohne Insekten. Päd. Allerg. 3/2018, 33-36
- 2 Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.: Pressemitteilung. Kinderärzte und Umweltmediziner fordern strikte Einhaltung der EU-Grenzwerte für Feinstaub und Stickoxide Mai 2017, [www.gpau.de/mediathek/pressemitteilungen](http://www.gpau.de/mediathek/pressemitteilungen)
- 3 Lenschow et. al. Some ideas about the sources of PM10, Atmospheric Environment 2001; 35: S23–S33
- 4 Wichmann HE. Gesundheitliche Risiken von Stickstoffdioxid im Vergleich zu Feinstaub und anderen verkehrsabhängigen Luftschadstoffen. Umwelt – Hygiene – Arbeitsmed 2018; 23 (2): 57-71
- 5 <https://www.ersnet.org/publications/air-quality-and-health>
- 6 [https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/download/luft/UFIPOINET\\_mtk42\\_070514.pdf](https://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/download/luft/UFIPOINET_mtk42_070514.pdf)
- 7 <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/quantifizierung-von-umweltbedingten-Krankheitslasten>
- 8 <https://www.umweltbundesamt.de/no2-krankheitslasten>
- 9 [https://climpol.iass-potsdam.de/sites/climpol/files/wysiwyg/files/fact\\_sheet\\_ammoniak\\_de.pdf](https://climpol.iass-potsdam.de/sites/climpol/files/wysiwyg/files/fact_sheet_ammoniak_de.pdf)
- 10 <https://www.umweltbundesamt.de/themen/dicke-luft-jahreswechsel>



ELTERNRATGEBER

# Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen:

## Wann? Für wen? Wie? Wie oft?

Thomas Spindler, Davos

### Liebe Eltern,

gerade bei chronischen Erkrankungen der Atemwege wie Asthma bronchiale oder allergischen Erkrankungen kann eine Rehabilitation eine wichtige Hilfestellung zur Gesundung des Kindes/Jugendlichen und zur Bewältigung der Erkrankung für die gesamte Familie sein. Viel zu oft wird diese Chance aber aus vielerlei Gründen nicht genutzt. Beispiele hierfür sind: Unklarheit über die Antragsstellung, Angst vor Bürokratie, Angst vor Schulversäumnis, fehlendes Wissen über den Unterschied zwischen Rehabilitation und Mutter-Kind-Kur.

Aber eigentlich ist das Ganze sehr einfach, insbesondere nach dem 2017 in Kraft getretenen „Flexirentengesetz“, das nicht nur den Zugang zur Rehabilita-

tion vereinfacht, sondern auch viele weitere neue Möglichkeiten aufzeigt, die im Folgenden erläutert werden sollen.

### Wer bezahlt die Reha?

Während die Zuständigkeit in der Erwachsenenrehabilitation klar bei der Rentenversicherung liegt, besteht bei Kindern und Jugendlichen eine gleichrangige Zuständigkeit von Deutscher Rentenversicherung (DRV) und der Krankenkasse. Der als erstes angefragte Kostenträger überprüft zunächst die Indikation und dann die eigene Zuständigkeit. Dies führt oft zu Unsicherheiten und auch zu „Fehleinweisungen“ der Krankenkassen in den Mutter-Kind-Kurbereich. Sinnvoll ist deshalb grundsätzlich die Beantragung über die DRV, die dann über die eigene Zuständigkeit als Kostenträger entscheidet.

### Ich bin aber privat versichert – und jetzt?

Hier ist es nicht ganz so einfach. Es besteht kein Anspruch auf Rehabilitation. Aber bei einer klaren medizinischen Indikation sind auch private Krankenkassen oft bereit, eine Reha zu bezahlen. Der Antrag muss dann gut begründet über den Kinder- und Jugendarzt/Hausarzt zur Krankenkasse bzw. auch Beihilfestelle gesandt werden.

### Bis zu welchem Alter ist die Reha möglich?

Grundsätzlich können Kinder/Jugendlichen bis zum 18. Geburtstag an einer Rehabilitation teilnehmen. Bis zum 27. Geburtstag ist sie auch für junge Erwachsene möglich, wenn sie sich in einer Schul- oder Berufsausbildung befinden und noch nicht selbst rentenversichert sind. Auch für Jugendliche, die ein Freiwilliges soziales Jahr oder der Bundesfreiwilligendienst abgeleistet haben, wird eine Rehabilitation bezahlt. Genehmigt werden kann eine Reha auch bei Kindern/Jugendlichen mit einer Behinderung.

### Wann ist eine Reha sinnvoll?

In aller Regel sind Ihre Kinder mit chronischen Erkrankungen bei Ihrem Kinder- und Jugendarzt sehr gut aufgehoben. Manchmal sind aber zusätzliche Maß-







nahmen notwendig, die so im ambulanten Bereich nicht leistbar sind. Insbesondere bei schweren oder schwierigen Verläufen einer chronischen Erkrankung, die durch ganz unterschiedliche Umstände verursacht sein können, kann eine Rehabilitation mit ihrem multiprofessionellen Ansatz aus Medizin, Psychologie, Pädagogik, Kinderkrankenpflege, Physiotherapie und weiteren Berufsgruppen sehr hilfreich sein.

## Welche Formen der Reha gibt es?

Im Grundsatz gibt es 3 Formen der Rehabilitation:

- Die Rehabilitation **des Kindes mit einer Begleitperson**: Kleine Kinder und jüngere Schulkinder bis 12 Jahre haben Anspruch auf eine Begleitperson wie Mutter oder Vater. Dies ist nicht nur aufgrund des Alters sinnvoll, sondern auch, um die Eltern mit zu schulen und zum „Ko-Therapeuten“ auszubilden, zumal ein kleineres Kind mit dem Management seiner chronischen Erkrankung nicht alleine gelassen werden kann.
- Die Rehabilitation **des Kindes/Jugendlichen alleine**: Mit zunehmendem

Alter sollte der Jugendliche in die Lage versetzt werden, Eigenverantwortung im Management seiner Erkrankung zu übernehmen. Hier bietet sich die Rehabilitation als Möglichkeit an, in einem geschützten Rahmen mit etwa gleichaltrigen, ebenfalls betroffenen Jugendlichen zu lernen und sich auszutauschen.

- Die **familienorientierte Rehabilitation (FOR)** ist eine Weiterentwicklung der Rehabilitation. Hier wird die gesamte Familie behandelt. Sie ist vorgesehen für schwere chronische oder angeborene Erkrankungen (z.B. Mukoviszidose). Die Diagnose einer solchen Erkrankung bei einem Kind ist für jede Familie ein Schicksalsschlag, der das gesamte Familiensystem von Grund auf verändert und betrifft. Neben der medizinischen und multiprofessionellen Ausrichtung bietet die FOR eine ganzheitliche Betrachtungsweise mit Hilfe zur Krankheitsbewältigung für die ganze Familie. Erforderlich hierzu ist die Einbindung aller Familienmitglieder in die Therapie. Sie bietet eine individuelle Berücksichtigung der Problemlagen der einzelnen Familienmitglieder. Gesamtziel ist eine Hilfestellung bei der Hinführung zu einer

bestmöglichen „Normalität“ des Familienlebens trotz schwerer Erkrankung.

## Darf ich als Mutter / Vater mit zur Reha?

Hier zeigt die neue Gesetzeslage eine eindeutige Verbesserung. Begleitpersonen werden grundsätzlich bis zum 12. Lebensjahr genehmigt, bei medizinischer Begründung im Einzelfall auch länger.

## Wie oft darf mein Kind zur Reha?

Auch hier sind keine Beschränkungen mehr vorhanden – entscheidend ist der medizinische Bedarf. Bei Kindern und Jugendlichen gibt es keine Fristen mehr.

## ... und was ist mit Schule?

Das ist kein Problem. Alle belegten Rehakliniken bieten einen Schulunterricht nicht nur mit dem Ziel eines „wissenserhaltenden Stützunterrichts“, sondern oft sogar mit dem Ziel an, in kleinen Lerngruppen gezielt entstandene Lücken aufzuarbeiten und die schulische Wiedereingliederung bei schwerer Erkrankung zu ermöglichen.

## ... und wenn ich selbst auch rehaedürftig bin?

Die Möglichkeit des gemeinsamen Rehabilitationsaufenthalts besteht in einzelnen Rehabilitationskliniken, die gleichzeitig auch eine Rehabilitationsklinik für Erwachsene sind. Dies ist im Einzelfall mit dem Rentenversicherungsträger auch in Abhängigkeit von den Indikationen zu klären. Die Anträge sollten gleichzeitig gestellt werden.

## Wie beantrage ich eine Rehabilitation?

Eine Rehabilitation bei der Deutschen Rentenversicherung (DRV) beantragen die Eltern gemeinsam mit ihrem Kinder- und Jugendarzt bzw. Hausarzt oder Facharzt.

Die Eltern oder die Ärzte senden die Anträge dorthin, wo die Eltern rentenversichert sind (z. B. DRV Bund, Baden-Württemberg, Mitteldeutschland). Die sehr kurz gehaltenen Anträge der DRV sind erhältlich über die Rentenversicherung direkt oder auf der Homepage der DRV unter dem Suchbegriff „Anträge Kinderreha“ → Antragspaket Kinderrehabilitation. Alternativ ist dies auch möglich über die Homepage des **➤ Bündnisses für Kinder- und Jugendrehabilitation**.

## Wer muss was ausfüllen?

Folgende Formulare werden für einen vollständigen Antrag werden benötigt:

- ❑ G0200 „Antrag auf Leistungen zur Rehabilitation für nichtversicherte Kinder und Jugendliche“. Diese wird von den Eltern ausgefüllt.
- ❑ G0612 „Ärztlicher Befundbericht zum Antrag auf Leistungen zur Rehabilitation...“

- ❑ Hier sollte angegeben werden, dass die ambulanten Möglichkeiten vor Ort ausgeschöpft sind.
- ❑ Eine Mitaufnahme z. B. der Mutter oder des Vaters als Begleitperson kann in Zeile 17 „Bemerkungen“ angegeben werden.

Alternativ kann die Rehabilitation auch durch die Krankenkasse durchgeführt werden: Hier wird die Rehabilitation mit dem Formular 61 eingeleitet, das bei den Krankenkassen erhältlich ist.

## Kann ich mir eine Klinik aussuchen?

Zunächst einmal gibt es von den Kostenträgern ausgesuchte Kliniken, die den vorgegebenen Qualitätskriterien z. B. der DRV entsprechen müssen und sich mit der betreffenden Erkrankung auskennen. Wenn Eltern aber eine ganz bestimmte Klinik wünschen, so können sie von ihrem Wunsch- und Wahlrecht Gebrauch machen. In diesem Fall sollte dies auch auf dem **➤ Formblatt G0612** in Zeile 17 „Bemerkungen“ ausdrücklich vermerkt

werden. Allerdings sollte diese Klinik auch in Qualität und medizinischer Ausrichtung den Kriterien der DRV entsprechen.

## Kann ich eine Reha auch im Ausland beantragen?

Ja, das geht, wenn oben genannte Voraussetzungen erfüllt sind und insbesondere wenn besondere Rahmenbedingungen wie Klima oder Höhenlage gewünscht werden. Dann bitte ebenfalls ausdrücklich die Wunschklinik benennen (z. B. Hochgebirgsklinik Davos).

## Wenn der Antrag abgelehnt wird ...

Wird der Antrag abgelehnt oder Ihnen eine andere Klinik zugewiesen, dann können Sie Widerspruch einlegen – und in der Regel mit Erfolg rechnen. Dieser sollte allerdings zusammen mit dem Kinder- und Jugendarzt oder Hausarzt formuliert werden. Hier stehen auch das „Bündnis für Kinder- und Jugendrehabilitation“ oder auch die Kliniken selbst gerne mit Rat und Tat zur Seite.

Wichtige Internet-Adressen zur weiteren Information:

➤ [www.kinder-und-jugendreha-im-netz.de](http://www.kinder-und-jugendreha-im-netz.de)

➤ [www.deutsche-rentenversicherung.de](http://www.deutsche-rentenversicherung.de)

Dr. med. Thomas Spindler

Abteilung für Kinder und Jugendliche  
Hochgebirgsklinik Davos  
Herman-Burchard-Straße 1 | CH-7265 Davos Wolfgang  
[thomas.spindler@hgk.ch](mailto:thomas.spindler@hgk.ch)

## TAGUNGEN UND TERMINE

**Kompaktkurs Kinder-Pneumologie der Westdeutschen Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (↗ WAPPA)**

**12./13. Oktober 2018, Köln**

Leitung: PD Dr. med. Nüßlein

Information: DI-Text, Frank Digel,

[digel.f@t-online.de](mailto:digel.f@t-online.de), ↗ [www.di-text.de](http://www.di-text.de)

**32. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd (↗ AGPAS)**

**12./13. Oktober 2018,**

**Gaißach bei Bad Tölz**

Leitung: Prof. Dr. med. C.P. Bauer,

Dr. Armin Grübl

Information:

RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, Christina Behring,

[behring@rg-web.de](mailto:behring@rg-web.de), ↗ <http://rg-web.de>

**Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V.**

**(↗ APPA)**

**26./27. Oktober 2018, Wörlitz**

Wissenschaftliche Leitung:

Dr. med. Antje Nordwig

Information: Intercom Dresden GmbH,

Silke Wolf, [swolf@intercom.de](mailto:swolf@intercom.de)

**Jahrestagung der Westdeutschen Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V.**

**(↗ WAPPA)**

**9./10. November 2018, Hamm**

Leitung: Prof. Dr. med. Wolfgang Kamin

Information: DI-Text, Frank Digel,

[digel.f@t-online.de](mailto:digel.f@t-online.de), ↗ [www.di-text.de](http://www.di-text.de)

**36. Allergiesymposium der Norddeutschen Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V.**

**(↗ nappa)**

**16./17. November 2018, Lübeck**

Tagungsleitung:

Prof. Dr. med. Matthias Kopp

Information: DI-Text, Frank Digel,

[digel.f@t-online.de](mailto:digel.f@t-online.de), ↗ [www.di-text.de](http://www.di-text.de)

**„Indikationen und Durchführung der Hyposensibilisierung“ der Westdeutschen Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V.**

**(↗ WAPPA)**

**30.11./1.12.2018, Köln-Sürth**

Leitung: Dr. med. Ulrich Umpfenbach

und Dr. med. Lars Lange

Information: DI-Text, Frank Digel,

[digel.f@t-online.de](mailto:digel.f@t-online.de), ↗ [www.di-text.de](http://www.di-text.de)

**Kompaktkurs Kinderpneumologie der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd**

**(↗ AGPAS)**

**23./24. November 2018, Karlsruhe**

Leitung: Dr. med. Paul Vöhringer

Information:

RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, Christina Behring,

[behring@rg-web.de](mailto:behring@rg-web.de), ↗ <http://rg-web.de>



Schwerpunktthema der nächsten Ausgabe

## Allergien der Haut

Die Ausgabe 01/2019  
wird am 7. Januar 2019 erscheinen.