

Abstracts

Symposium

„Dermopharmazeutisch relevante
Neuigkeiten aus der Allergologie“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende: Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen
Prof. Dr. Bettina Wedi, Hannover

Symposium: Dermopharmazeutisch relevante Neuigkeiten aus der Allergologie

Von der Struktur zur Allergie – Die Haut als Zielorgan kleinmolekularer Allergene

Prof. Dr. med. Hans F. Merk

Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Die Haut ist bevorzugter Ort einer Sensibilisierung auf kleinmolekulare Substanzen sowie Zielorgan allergischer Reaktionen durch kleinmolekulare Substanzen. Beispiele sind die allergische Kontaktdermatitis und die vielfältigen unterschiedlichen Krankheitsbilder allergischer Arzneimittelreaktionen, die zu lebensbedrohlichen Situationen etwa bei TEN (toxischer epidermaler Nekrolyse) oder DRESS (Drug-related eosinophilia with systemic symptoms) führen können.

Ursache dafür ist zum einen die Fähigkeit immunkompetenter Zellen der Haut, bei Sensibilisierungen vornehmlich allergische Überempfindlichkeitsreaktionen hervorzurufen, aber auch die Möglichkeit, dass in der Haut entweder über UV-abhängige Reaktionen oder durch fremdstoff-metabolisierende Enzyme in der Haut chemisch hochreaktive Metabolite kleinmolekularer Substanzen entstehen, die nach Bindung an hochmolekulare Substanzen sensibilisierende Allergene werden.

Selbst allergische IgE-abhängige Asthma-Erkrankungen durch kleinmolekulare Substanzen wie Isocyanate lassen sich im murinen Modell nur nach Sensibilisierung gegen diese Substanzen an der Haut auslösen. Die Berücksichtigung der Metabolisierung kleinmolekularer Substanzen durch Xenobiotika-metabolisierende Enzyme in der Haut ist eine wesentliche Voraussetzung zur In-vitro-Erfassung möglicher Kontaktallergene. Neue Erkenntnisse am Beispiel allergischer Arzneimittelreaktionen auf Nevirapine lassen Xenobiotika-metabolisierende Enzyme der Haut als Zielstrukturen neuer Therapiekonzepte erkennen.

Literatur

Balakirski G, Merk HF. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnose. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Dec;36(4):307-316

Sharma AM, Uetrecht J: Bioactivation of drugs in the skin: relationship to cutaneous adverse drug reactions. *Drug Metab Rev* 2014; 46:1-18



Symposium: Dermopharmazeutisch relevante Neuigkeiten aus der Allergologie

Bedeutung von regionalen Pollenmessungen für die Diagnostik und Therapie von allergischen Erkrankungen

Dr. med. Stefani Röseler

Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Aus der Zusammenarbeit mit:

- VDI/DIN-Kommission Reinhaltung der Luft (KRdL) – Richtlinienausschuss NA134
- CEN TC264 WG39
- Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst (PID), Berlin
- Zentrum Allergie & Umweltmedizin (ZAUM), München
- Umweltbundesamt (UBA), Berlin
- Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Technischen Universität München

1. Pollenmessung

In Europa werden Pollen mit Pollenfallen nach dem Hirst Prinzip (Firma Burkard und Lanzoni) gesammelt und mikroskopisch von Pollenanalysten ausgewertet. Die Pollenfalle (Abb.1) funktioniert wie ein „Staubsauger“, der die Luft kontinuierlich einsaugt. Die Partikel, die dabei angesaugt werden, werden auf einer Folie, die sich kontinuierlich langsam vorwärtsbewegt, abgeschieden. Zumeist wird nach einer Woche die Folie mit den darauf befindlichen Partikeln (Pollen, Sporen und anderen Partikeln) erneuert. Die gesammelten Pollen können dann aufgrund ihrer Position auf der Folie den entsprechenden zurückliegenden Tagen/Stunden zugeordnet und mikroskopisch differenziert werden.

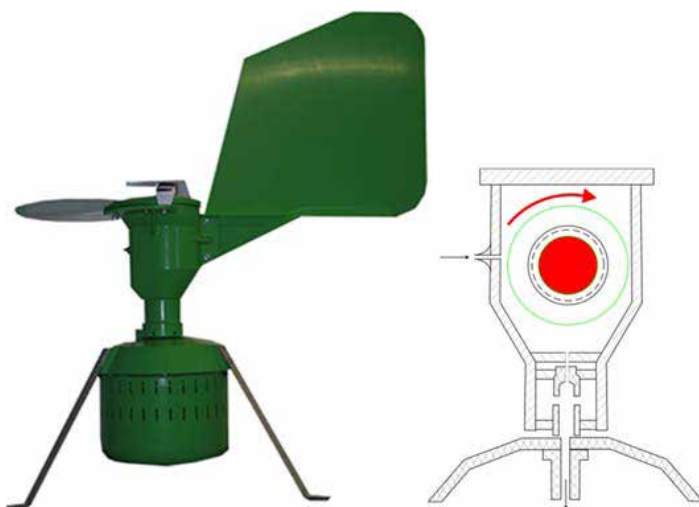


Abb. 1: Burkard Pollenfalle von außen (li.) und schematisch von innen (re.).

Für diese Art der Pollenmessung liegt seit diesem Jahr eine Standardisierung sowohl für Deutschland als auch für Europa vor:

- VDI/DIN-KRdL- Normenausschuss, VDI 4252 Blatt 4 Bioaerosole und biologische Agenzien - Ermittlung von Pollen und Sporen in der Außenluft unter Verwendung einer volumetrischen Methode für ein Messnetz zu allergologischen Zwecken – Gründruck, 2017; Weißdruck 2018
- CEN TC264 WG39, CEN prEN 16868 Ambient air - Sampling and analysis of airborne pollen grains and fungal spores for networks related to allergy - Volumetric Hirst method – 2015 [Draft EN in formal vote]

In Deutschland besteht ein Messnetz (Abb. 2) auf freiwilliger Basis. Die ermittelten Pollendaten werden mehrheitlich an die Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst (PID) weitergegeben. Die Stiftung kontrolliert die Qualität der Pollendaten und unterstützt und bildet Pollenanalysten aus. Pollendaten können, um dies aufrecht zu erhalten, käuflich erworben werden. Zudem ermöglicht der PID die in Deutschland erhältlichen Polleninformationen in Form von Pollenvorhersagen. Diese Vorhersagen können von den lokalen tatsächlich erhobenen Pollendaten deutlich abweichen, wie unsere Daten zeigen. Der Deutsche Wetterdienst (DWD) unterhält eine Pollenmessstation und ermöglicht unter Miteinbeziehung der PID-Pollendaten retrospektiv über die Pollenflugstatistik für 8 Pollen tatsächliche Pollenflugdaten.



Abb. 2: Pollenmessstationen der Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst (PID) und kooperierende Messstationen.



2. Pollensensibilisierungen/-allergien

„Man findet nur dort etwas, wo man sucht“ (Zitat Karl Friedrich Graf Eckbrecht von Dürckheim-Montmartin)

Dieses Zitat gilt insbesondere auch für gesuchte Inhalationsallergene/-allergien. Mit der Auswahl, welche Pollen (pollenanalytisch in der kutanen Testung, serologisch) erfasst werden, wird entschieden, was überhaupt gefunden werden kann.

Beispielhaft wurde anhand eines Kollektivs von 952 Inhalationsallergikern mit klinischer Symptomatik eine Stichprobe erhoben für seltene Kräutersensibilisierungen/-allergien. Dabei fanden sich sowohl Gänsefuß- wie Sauerampfer- als auch Brennnessel-sensibilisierte/-allergiker in nicht unerheblichem Ausmaß. Am Beispiel der Brennnessel-sensibilisierten/-allergiker kann hochgerechnet auf ca. 15 Millionen Inhalationsallergiker in Deutschland, bei Sensibilisierungen adäquat zur Stichprobe (10 %) von 1.500.000 Brennnesselsensibilisierte/-allergiker ausgegangen werden. Bei mittels Provokationstest relevanten Multiallergikern kann hier nur eine ergänzende Beschwerdeerfassung und Abgleichung mit den Pollenflugdaten eine adäquate Immuntherapie ermitteln.

Pollenallergiker sollten entsprechend ihrer Symptome diagnostiziert werden und nicht die Diagnostik sollte die Therapie bestimmen. Entsprechend der maximalen klinischen Beschwerden sollten zumindest die häufigen Pollen des angeschuldigten Zeitraums in der Diagnostik berücksichtigt werden.

Folgende Allergene sollten diagnostisch abgeklärt werden bei einem Beschwerde-maximum im:

- Februar/März – Diagnostik: Erle, Hasel, Eibe, Zypressengewächse, ggf. regionale Baumpollen
- März/April – Diagnostik: Esche, Birke, Platane, Pappel, Weide, Hainbuche, ggf. regionale Baumpollen
- April/Mai – Diagnostik: Esche, Birke, Platane, Kiefer, Gräser, Buche, Weide, ggf. regionale Baumpollen
- Mai/Juni – Diagnostik: Gräser, Brennnessel, Wegerich, ggf. regionale Baumpollen
- Juli-November – Diagnostik: Gräser, Brennnessel, Wegerich, Beifuß, Gänsefuß, Ambrosia und regional gehäuft vorkommende Pollen anderer Kräuter

Eibe und Kiefer sind nicht als kutane Diagnostika erhältlich und serologisch nur indirekt bestimmbar. Milben/Vorratsmilben und Schimmelpilze sollten darüber hinaus immer ergänzend berücksichtigt werden.

Wenn die Symptome nicht eindeutig benannt werden, kann der punktuelle Eintrag von der Einnahme von Antiallergika, Arztbesuchen bzw. das Pollentagebuch bzw. Pollen-Apps des PID hilfreich sein. Zur Differentialdiagnostik bei Multiallergikern mit mehreren klinisch relevanten Allergien in einem Beschwerdezeitraum und bei frustranen Immuntherapien ist ein ergänzender Symptomkalender und der Abgleich mit der lokalen Polleninformation anzuraten.



Internet-Quellen zur Pollenflugvorhersage/-information:

- Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst: <http://www.pollenstiftung.de/pollenvorhersage/>
- Lokale Polleninformation UK Aachen: <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/aachener-comprehensive-allergy-center-acac.html>
- Deutscher Wetterdienst Pollenflugstatistik: <https://www.dwd.de/DE/leistungen/pollen/pollenstatistik.html>



Symposium: Dermopharmazeutisch relevante Neuigkeiten aus der Allergologie

Diagnostik und Therapie der Nahrungsmittelallergie im Kindesalter

Dr. Valérie Trendelenburg

Klinik für Pädiatrie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Nahrungsmittelallergien gehören mit Prävalenzraten um vier Prozent zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter. Häufige Auslöser einer primären IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie bei Kindern sind Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss, Baumnüsse, Weizen und Soja. Die Kuhmilch- und die Hühnereiallergie treten häufig bereits im Säuglings- und Kleinkindalter auf und verlieren sich oftmals bis ins Schulkindalter. Dagegen entwickeln Kinder mit einer Erdnuss- oder Baumnussallergie seltener eine natürliche orale Toleranz.

Derzeit wird neben der gastrointestinalen Sensibilisierung vor allem die Möglichkeit einer kutanen Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene bei gestörter Hautbarrierefunktion im Rahmen einer atopischen Dermatitis diskutiert. Symptome einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie sind vielfältig und können verschiedene Organsysteme wie die Haut, den Gastrointestinaltrakt oder die Atemwege betreffen. Nahrungsmittel stellen im Kindes- und Jugendalter den häufigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen dar.

Die Diagnose einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie ist komplex und sollte nach einem stufenweisen Ablauf erfolgen. Neben einer strukturierten Anamnese und dem Nachweis einer allergischen Sensibilisierung, mit Hilfe der Bestimmung von nahrungsmittelspezifischem IgE im Serum oder eines Hautpricktests, spielt die orale Nahrungsmittelprovokation eine entscheidende Rolle.

Die orale Nahrungsmittelprovokation (besonders die doppelblind Placebo-kontrolliert durchgeführte) stellt den Goldstandard in der Diagnostik IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien dar. Die Provokation hilft, insbesondere bei unklarer Anamnese, die klinische Relevanz einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel zu überprüfen oder neu zu evaluieren. Sie sollte stets unter standardisierten Bedingungen und in spezialisierten Einrichtungen erfolgen.

Falls eine Nahrungsmittelallergie durch eine Provokation bestätigt wurde, erfolgt eine Ernährungsberatung durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft, um die Eltern über eine entsprechende Eliminationsdiät und ggf. eine notwendige Ersatznahrung aufzuklären. Abhängig von dem Nahrungsmittelallergen, sollte in unterschiedlichen zeitlichen Abständen eine orale Provokation wiederholt werden, um die Aktualität der klinischen Relevanz zu überprüfen.

Die Eckpfeiler des aktuellen Managements der Nahrungsmittelallergie stellen eine strikte Eliminationsdiät und die Ausstattung mit Notfallmedikamenten zur Selbstanwendung im Falle allergischer Reaktionen nach akzidentellem Verzehr dar. Eltern betroffener Kinder sollten daher



V. Trendelenburg

eine ausführliche Ernährungsberatung durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft erhalten, wichtige Inhalte sind hier u.a. die Aufklärung über die aktuelle Allergenkennzeichnung. Patienten mit erhöhtem Risiko für anaphylaktische Reaktionen werden Notfallmedikamente zur Selbstanwendung, inklusive eines Adrenalin-Autoinjektors, verschrieben. Dabei sollten die Patienten und deren Eltern durch den Arzt ausführlich im Umgang mit dem Autoinjektor instruiert werden und einen Anaphylaxie-Pass ausgestellt bekommen. Außerdem sollte die Teilnahme an einer Anaphylaxie-Schulung empfohlen werden (www.anaphylaxieschulung.de).

Die Behandlung von Nahrungsmittelallergien durch eine spezifische Immuntherapie als mögliche kausale Therapieform erfolgt derzeit ausschließlich im Rahmen klinischer Studien. Aktuell werden die orale und die epikutane Immuntherapie im Rahmen von Phase III-Studien bei Erdnussallergie untersucht.

Literatur

Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Claßen M et al.: Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int* 2015, 24:256–293



Symposium: Dermopharmazeutisch relevante Neuigkeiten aus der Allergologie

Allergische und pseudoallergische Reaktionen auf nichtsteroidale Antiphlogistika

Prof. Dr. med. Bettina Wedi

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Medizinische Hochschule Hannover

Nichtsteroidale Antiphlogistika sind die zweithäufigsten Auslöser einer Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion bei Erwachsenen und Kindern und gelten als häufigste beziehungsweise zweithäufigste Ursache einer arzneimittel-induzierten Anaphylaxie. Sie werden abhängig von der Latenz der Symptome bezogen auf die Einnahme, aufgrund der Klinik, einer eventuell vorhandenen Grunderkrankung (chronische Urtikaria, Asthma bronchiale/chronische Rhinosinusitis/Polyposis nasi), der Kreuzreaktivität zu anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika sowie dem vermuteten Pathomechanismus klassifiziert.

Der Pathomechanismus ist für die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen nicht im Detail geklärt, teilweise wird bei den Sofortreaktionen die bevorzugte COX-1-Inhibition, die zu einem Shift im Arachidonsäuremetabolismus führt, als relevant vermutet. Spätreaktionen auf nicht-steroidale Antiphlogistika sind seltener, vielfältig und gelten als T-zell-vermittelt. Grundsätzlich können alle nichtsteroidalen Antiphlogistika alle Reaktionstypen auslösen. Am häufigsten sind jedoch Sofortreaktionen mit kutaner (Urtikaria/Angioödem) und/oder respiratorischer Klinik (Rhinitis, Asthma bronchiale) sowie anaphylaktische Reaktionen.

Grundsätzlich werden neben einer sorgfältigen Anamnese diagnostisch in einem schrittweisen Ansatz gegebenenfalls In-vitro-Testverfahren und Hauttestung sowie als Goldstandard die Provokationstestung mit dem verdächtigen Präparat beziehungsweise eine Ausweichexpositionstestung zur Identifikation sicherer Alternativen eingesetzt.

