

Heidrun Müller¹, Bettina Hauswald², Jan Simon³, Andreas Dietz¹

Allergologische Erkrankungen und Komorbiditäten in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Zusammenfassung

Die Allergologie stellt ein Querschnittsfach dar, das fächerübergreifend von verschiedenen Fachdisziplinen ausgeübt wird. Allein die Häufigkeit und stetige Zunahme allergischer Erkrankungen verdeutlicht die große gesellschaftliche und gesundheitspolitische Herausforderung, die mit der Therapie allergischer Erkrankungen verbunden ist. Allergien sind keine Bagatellerkrankungen, da sie Wegbereiter anderer chronischer Erkrankungen sein können. Daher kommt dem interdisziplinären Zusammenwirken aller beteiligten Fachbereiche (Dermatologie, Pulmologie, HNO, Pädiatrie, Ophthalmologie), die sich mit allergischen Erkrankungen beschäftigen, ein enormer Stellenwert zu. In der Diagnostik und Therapie von Allergien der oberen Luftwege nimmt der Hals-Nasen-Ohrenarzt hierbei eine Schlüsselposition ein,

da durch ihn die Schleimhautverhältnisse in Nase, Nasopharynx und Nasennebenhöhlen optimal bewertet werden können und neben morphologischen auch funktionelle Veränderungen suffizient erfasst werden können. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund der möglichen Differentialdiagnosen und der schweren Komorbiditäten (Etagenwechsel/Asthma bronchiale) einer allergischen Rhinitis bedeutsam, um eine frühe und fachgerechte Therapie anzustreben.

Keywords

Allergie, allergische Rhinitis, vasomotorische Rhinitis, Rhinokonjunktivitis, Diagnostik, Therapie, Hyposensibilisierung

Einleitung

Allergien gehören zu den häufigsten erworbenen Erkrankungen überhaupt. Sie stellen damit eine große gesellschaftliche und gesundheitspolitische Herausforderung dar und beeinträchtigen erheblich auf vielfältige Art und Weise die Lebensqualität der Betroffenen. Durch geeignete präventive Konzepte kann ihre Entstehung zum Teil vermindert oder gar verhindert werden. Frühzeitige und suffiziente Behandlungsstrategien können Ausmaß und Schwere von Folgeerkrankungen verringern und so den Verlauf allergischer Erkrankungen positiv beeinflussen.

Eine Vielzahl allergischer Erkrankungen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Nicht alle ursächlichen Faktoren hierfür sind bekannt. Allerdings geben zahlreiche Studien Hinweise für die Bedeutung von Veränderungen in Lebensstil- und Umweltfaktoren.

Allergien sind keine Bagatellerkrankungen, da sie nicht nur ein Organ (Nase, Lunge oder Haut) betreffen, sondern den gesamten Organismus. Somit sind sie oft Wegbereiter anderer chronischer progredienter Erkrankungen oder sind mit diesen vergesellschaftet, wobei hier insbesondere aufgrund der engen anatomischen und funktionellen Beziehung der Organsysteme auf das allergische Asthma hingewiesen werden muss (1).

Daher müssen Erkennung und Behandlung von Patienten mit einer allergischen Diathese interdisziplinär angelegt sein, um den unterschiedlichen Manifestationen hinsichtlich Alter und Lokalisation der Erkrankung gerecht zu werden.

Für die Diagnostik und Therapie von Allergien der oberen Luftwege kommt dem Hals-Nasen-Ohrenarzt in diesem fächerübergreifenden Zusammenwirken eine Schlüsselrolle zu, da nur er klinische und funktionelle Veränderun-

gen der Schleimhäute von Nase, Nasopharynx, Mund, Rachen und Kehlkopf effektiv befunden und mit verschiedenen fachspezifischen Untersuchungsverfahren dokumentieren und bewerten kann (Abb. 1 und 2).

Die inhalativen Allergene (saisonal und perennial) stehen dabei im Vordergrund der durch den HNO-Arzt diagnostizierten und therapierten Allergien. Trotzdem werden nicht selten Patienten mit Tierhaar-, Insektengift- oder Nahrungsmittelallergien aufgrund unterschiedlich starker Schwellungen der oralen und/oder laryngealen Schleimhäute zuerst beim HNO-Arzt vorgestellt und bedürfen einer intensiven oft interdisziplinären Therapie.

Entscheidende Neu- und Weiterentwicklungen pharmakologischer Substanzklassen haben die symptomatische Therapie der Rhinitis allergica in den letzten Jahren ebenso geprägt, wie veränderte Applikationsarten und Steigerungsschemata im Begriff sind, die spezifische Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung) zu beeinflussen.

Epidemiologie

Der Begriff Allergie ist erstmals 1906 von dem Wiener Pädiater Clemens v. Pirquet für Krankheiten verwendet worden, die auf Grund einer Überreaktion auf normale Umgebungsstoffe entstehen. An dieser Feststellung hat sich bis heute im Wesentlichen nichts geändert. Es gilt heutzutage als gesichert, dass für allergische Erkrankungen eine genetische Disposition besteht. Dabei liegt eine komplexe Interaktion von Genen vor, wobei eine klinisch manifeste Allergie erst durch die Interaktion mit Umweltfaktoren auftritt (2). Unter diesem Aspekt kam der unterschiedlichen Häufigkeit allergischer Erkrankungen bei genetisch völlig gleichartiger Bevölkerung zwischen Ost- und Westdeutschland Anfang der 90er Jahre eine

immense Bedeutung zu. Eine Vielzahl von Studien hat sich epidemiologischen Untersuchungen zur Allergieentwicklung in den neuen Bundesländern gewidmet, bei denen gezeigt werden konnte, dass durch Veränderung in Lebensstil und Umweltfaktoren ab Mitte der 90er Jahre ein deutlicher Anstieg der Allergien im Kindesalter zu verzeichnen war (3–11). Auch kommen Unterschiede zwischen Entwicklungs- und Industrieländern zum Tragen. Industrieländer weisen eine deutlich höhere Inzidenz allergischer Erkrankungen auf (Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis, allergisches Ekzem)(12), wobei zusätzlich insgesamt eine Zunahme in den vergangenen Jahrzehnten zu verzeichnen ist. In Europa hat sich die Prävalenz der Rhinokonjunktivitis in den letzten 20 Jahren verdreifacht, die des Asthma bronchiale verdoppelt (13).

Rhinitis und Rhinokonjunktivitis allergica

Der saisonale oder ganzjährige (perenniale) Schnupfen (Rhinitis), meist auch mit begleitender Bindehautentzündung (Rhinokonjunktivitis), gehört zu den häufigsten allergischen Erkrankungen überhaupt. Obwohl er keine schwere Erkrankung darstellt, schränkt er die Lebensqualität, physische Leistungsfähigkeit in Schule und Beruf und das psychische Wohlbefinden erheblich ein. Dies hat dazu geführt, dass das internationale Expertengremium der WHO die ursprüngliche Einteilung der allergischen Rhinitis nach der Exposition (saisonal, perennial und berufsbedingt) zugunsten einer Gradeinteilung, die sich an der Symptomstärke orientiert, aufgegeben hat (14, 15, 16). Hierbei weist der neue Ausdruck „persistierende Rhinitis“ auf den Langzeitcharakter der Erkrankung hin, dessen Schweregrad durch die Störung der Lebensqualität und des Schlafes des Patienten definiert wird. Der Ausdruck

Rhinitis weist darauf hin, dass es sich um eine minimale persistierende Entzündung handelt (17, 18).

Die allergische Rhinokonjunktivitis geht typischerweise mit Symptomen wie Niesreiz, Niesattacken, Naselaufen, verstopfte Nase, Augenjucken und Augenrötung einher. Sie wird in aller Regel durch inhalative Allergene verursacht. Relevante Allergene sind Baum-, Gräser- und Kräuterpollen, Epithelien von Haustieren, Hausstaubmilben, Schimmelpilzen und berufliche Noxen wie Mehl- und Holzstäube. Es besteht ein deutlicher Trend zur Mehrfachsensibilisierung, wobei die Patienten zunehmend ganzjährige Beschwerden entwickeln. Bei den Patienten mit ganzjähriger (perennial) Rhinitis dominiert das Symptom der verstopften Nase, in dessen Folge sich chronische Sinusitiden mit gefährlichen orbitalen oder endokraniellen Komplikationen entwickeln können. Wichtig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung von nicht-allergischen Formen der Rhinitis, die einen nicht zu unterschätzenden Anteil ausmachen. Die hyperreflektorische oder vasomotorische Rhinitis ist durch wechselnde Nasenatmungsbehinderung, wässrige Rhinorrhoe sowie Juck- und Niesreiz charakterisiert. Die Nasenschleimhaut reagiert hierbei verstärkt auf umweltbedingte physikalische, chemische und mechanische Reize wie Rauch, Stäube, Kälte und Gase oder die Einnahmen von bestimmten Medikamenten (Blutdrucksenker, Tranquilizer). Aber auch körpereigene Reize wie Störungen des autonomen Nervensystems sowie Stoffwechsel- und Hormonstörungen führen zur Beeinträchtigung der Nasenatmung. Erst der Ausschluss einer allergischen Genese stützt die Diagnose einer hyperreflektorischen Rhinitis (18). Hinsichtlich der bestehenden Nasenatmungsbehinderung spielen ausgeprägte Septumdeviationen, die Polyposis nasi und adenoide Vegetationen im Kindesalter differentialdiagnostisch eine große Rolle. Hierbei ist die subtile anamnestische Trennung zwischen einer alleinigen nasalen Obstruktion, wie sie bei genannten anatomischen Atemwegsbehinderungen auftreten, und allergischen Symptomen für das weitere Behandlungskonzept richtungswesend.

Die Basisdiagnostik umfasst in erster Linie die Krankengeschichte mit Erhebung einer genauen allergologischen (Soforttyp-)Anamnese. Diese erfordert oft, besonders bei der perennialen Rhinitis, kriminalistische Fähigkeiten und umfangreiche Kenntnisse der Botanik, der Lebensweise von Hausstaubmilben und über das Vorkommen von Schimmelpil-

zen. Oft muss auch der Kontakt zu Tieren oder das Vorhandensein von Haustieren mehrfach nachgefragt werden.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung finden die klassischen HNO-Spiegeluntersuchungen (Rhinoskopie anterior und posterior) und im direkten Anschluss die endoskopische Untersuchung von Nasenhaupthöhle, Nasenrachen und Kehlkopf Anwendung. Nur so können die Schleimhautverhältnisse aller Regionen abschließend beurteilt werden. Insbesondere die der normalen Betrachtung entzogenen Nasenpartien, die nur mittels endoskopischer Untersuchungstechniken überprüft werden können, sind für die o.g. differentialdiagnostische Abklärung der Rhinitis allergica unerlässlich. Die Notwendigkeit der endoskopischen Beurteilung der Riechspalte ergibt sich aus der Tatsache, dass Patienten mit Rhinitis allergica oft eine Kombination von respiratorischer und epithelialer Hyposmie haben. Aus diesem Grund ist eine HNO-fachärztliche Vorstellung und Untersuchung für jeden Patienten mit dem Verdacht auf eine allergische Rhinitis wichtig.

Der Haut-Prick-Test als Basis-Screening Methode ist wohl am weitesten verbreitet und stellt zusammen mit der Bestimmung des Gesamt- und spezifischen IgE die notwendige Ergänzung zur Anamnese des Patienten dar. Erst die Kombination aus den vom Patienten geschilderten Beschwerden und den Ergebnissen des Prick-Test und der spezifischen IgE-Bestimmung lassen in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose einer allergischen Rhinitis zu, eine im Pricktest oder bei der spezifischen IgE-Bestimmung nachgewiesene Sensibilisierung ohne klinische Symptome muß nicht therapiert werden. Im Zweifelsfall kann die nicht-invasive lokale Bestimmung von spezifischem IgE in der Nasenschleimhaut mittels Nasalen Applikator-Tests (NAPT) hilfreich sein (19). Bei Widersprüchen in Anamnese und Testergebnissen, wie sie nicht selten bei den perennialen Allergenen (Milbe, Schimmelpilze) zu beobachten sind, sind weitere Bestätigungstests zum Aktualitätsnachweis des Allergens gefordert. Hierbei kommt den am Erfolgsorgan durchgeführten Provokationstests (nasal oder konjunktival) die Rolle des Goldstandart zu, um zwischen einer Sensibilisierung und einer klinisch relevanten Allergie auf das entsprechende Allergen zu unterscheiden, weil sie den unmittelbaren Nachweis der Schleimhautreaktion nach Allergenkontakt erbringen. Diese Provokationsantworten werden im Falle des nasalen Provokationstestes durch rhino-

manometrische Verfahren dokumentiert (20). Für spezielle Fragestellungen stehen weiterführende in vitro-Verfahren für die Diagnostik zur Verfügung, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Von diesen Befunden ist die Einleitung weiterführender Therapiemaßnahmen abhängig. Häufig wird die allergische Rhinitis als Grund- oder Begleiterkrankung einer chronischen Nasennebenhöhlenentzündung, auch der Polyposis nasi, übersehen. Aus dieser Komorbidität ergibt sich die Notwendigkeit nicht nur die Nase selbst, sondern bei klinisch begründetem Verdacht auch die Nasennebenhöhlen mittels geeigneter Bildgebung (CT in coronarer Schnittführung) darzustellen (Abb.3).

Therapiekonzept der allergischen Rhinokonjunktivitis

Nur jeder 10. Allergiker in Deutschland gilt als adäquat versorgt. Vor allem erhalten noch immer viel zu wenige Patienten eine spezifische Immuntherapie, die neben der Allergenkarenz die einzige kausale Therapie IgE-vermittelter Allergien darstellt (21, 22, 54, 55, 56) und zu 40% den sogenannten Etagenwechsel und damit ein Asthma bronchiale vermeiden kann. Aufgrund der hohen Effektivität dieses Therapieansatzes ist er bei Fehlen entsprechender Kontraindikationen (siehe Tabelle 2) bei nahezu jedem Allergiker dringend zu empfehlen. Grundsätzlich stehen verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung zur Verfügung, die in Abb. 4 zusammengestellt wurden (23). Alle Therapieformen haben die Unterdrückung der Symptome, der Entzündungsreaktionen und die Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten zum Ziel.

Die Allergenkarenz als kausale Therapie ist, wann immer möglich, anzustreben. Handlungsempfehlungen sollten im Hinblick auf die Compliance des Patienten angemessen und praktikabel sein. Besonders im Falle der Hausstaubmilben-Allergie ist durch entsprechende

Tabelle 1

Therapieschemata zur SIT

- **Langzeitschemata**
- präseasonale Hyposensibilisierung
- perenniale Hyposensibilisierung
- mit Dosisreduzierung in der Saison
- ohne Dosisreduzierung in der Saison
- **Kurzzeitschemata**
- Cluster-SIT
- Rush-Sit
- Ultra-Rush-SIT

Tabelle 2

| Symptomabhängige Therapiemöglichkeiten | |
|--|---|
| Intermittierende Symptomatik | |
| gering | orale Antihistaminika/intranasale Antihistaminika, ggf. Dekongestiva |
| mäßig/schwer | orale Antihistaminika/intranasale Antihistaminika, ggf. Dekongestiva oder topische GKS |
| persistierende Symptomatik | |
| gering | orale Antihistaminika/intranasale Antihistaminika, ggf. Dekongestiva oder topische GKS |
| mäßig/schwer | topische GKS, orale Antihistaminika, ggf. Ipratropiumbromid, ggf. orale GKS als Anschubtherapie |
| spezifische Immuntherapie (SIT/SLIT) ab 5. Lebensjahr nach Indikation | |
| relative Kontraindikation zur SIT mit Allergenen | |
| <ul style="list-style-type: none"> – persistierendes bzw. unzureichend behandeltes Asthma und/oder irreversible – Atemwegsobstruktionen (FEV₁ < 70 % Sollwert) – kardiovaskuläre Erkrankungen mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen durch Adrenalingabe (außer bei Insektengiftallergie) – Behandlung mit Beta-Blockern und ACE-Hemmern (bei Insektengiftallergie) – Schwere Erkrankung des Immunsystems – Maligne Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert – Autoimmunkrankheiten – Schwangerschaft (wegen möglicher anaphylaktischer Reaktion und deren Therapie) – Typ I Diabetes – unzureichende Compliance | |

Karenzmaßnahmen („Encasing“, also Einhüllen von Matratzen, Kissen und Bettdecke) eine deutliche Reduzierung der Allergenlast und damit der klinischen Beschwerden zu erreichen (24, 25). Da Karenzmaßnahmen in der praktischen Umsetzung oft nicht realisierbar sind oder an der Mitarbeit der Patienten scheitern, kommen in der Regel die nachfolgenden Therapieempfehlungen zur Anwendung.

1. Pharmakotherapie:

Für die symptomatische pharmakologische Therapie steht eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung. In der klinischen Praxis bedient man sich in erster Linie topischer und systemischer Antihistaminika sowie topischer Glukokortikoide. Systemische Glukokortikoide sollten nur in speziellen Ausnahmesituationen eingesetzt werden.

Cromone. Ihre Wirkungsweise ist nicht vollständig geklärt. Sie haben eine mastzellstabilisierende Wirkung. Ein wesentlicher Nachteil besteht darin, dass die nasale Obstruktion, ein für die Lebensqualität entscheidendes Symp-

tom, nur unzureichend beeinflusst wird. Weiterhin werden sie oral nahezu nicht resorbiert und können daher nur lokal appliziert werden. Eine bis zu viermal am Tag erforderliche Anwendung wirkt sich nachteilig auf die Compliance der Patienten aus.

Antihistaminika gehören zu den Therapeutika der ersten Wahl bei intermittierender und persistierender allergischer Rhinitis. Sie reduzieren die Symptome um etwa 50% und wirken auch geringfügig antientzündlich. Ein Hauptsymptom, die Verstopfung der Nase, wird aber ebenfalls nur unzureichend beeinflusst, weshalb eine Kombination mit einem topischen Glukokortikoid oftmals unverzichtbar ist.

Es können sowohl topische als auch systemische Antihistaminika zum Einsatz kommen. Orale H₁-Antihistaminika der neuen Generation sollten aufgrund ihres günstigen Nutzen-/Risikoverhältnisses und ihrer günstigen Pharmakokinetik bevorzugt werden. Sie sind schnell wirksam gegen Augen- und Nasensymptome mit Ausnahme der Obstruktion (Wirkungseintritt nach 20 Minuten, Wirkungs-

dauer 24 Stunden). Allen Antihistaminika ab der 2. Generation kommt eine rezeptorabhängige antientzündliche Eigenschaft zu (26). Die befürchteten kardialen Nebenwirkungen betreffen in erster Linie die Antihistaminika der 1. und 2. Generation. Eine sedierende Wirkung ist nur bei den Substanzen der 1. Generation nachweisbar.

Topische Antihistaminika haben den Vorteil einer höheren Dosierung und des Erreichens einer höheren Konzentration am Erfolgsorgan. Hierbei werden auch die Nebenwirkungen deutlich reduziert. Besonders effektiv sind sie in Fällen, bei denen die wässrige Sekretion im Vordergrund steht (Allergiebeginn). Sie sind sowohl zur Anwendung an der Nase als auch am Auge verfügbar.

Topische Steroide stehen seit 1973 für die Therapie zur Verfügung. Sie bieten die wirksamste pharmakologische Behandlung der allergischen Rhinitis und wirken gegen die nasale Obstruktion ebenso wie gegen die Einschränkung des Riechvermögens. Der Behandlungseffekt tritt allerdings erst 6–12 Stunden nach Applikation ein. Die maximale Wirksamkeit wird erst nach Tagen erreicht. Dieser Nachteil der sehr effektiven Glukokortikoide bezüglich des verzögerten Wirkungseintritts macht es erforderlich, die Patienten unbedingt darüber aufzuklären, da sonst ein vorzeitiges Absetzen des Präparates wegen vermeintlicher Unwirksamkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

Unter Umständen kann der Einsatz von topischen Glukokortikoiden in der Anfangsphase durch kurzzeitige Zugabe von **Dekongestiva** erleichtert werden. Besonders wichtig ist auch die richtige Applikation von Tropfen. Sie sollten im Liegen am hängenden Kopf bzw. in „Mekkestellung“ verabfolgt werden, ggf. kann nach 10 Minuten eine Wiederholung der Applikation erfolgen.

Wenn möglich sollten intranasale Kortikoide die systemischen Medikamente ersetzen. Eine kurzzeitige Gabe oraler Steroide kann aber bei schwerer Symptomatik erforderlich sein.

Manche Therapeuten setzen bei Vorliegen von Kontraindikationen für bestimmte Substanzklassen (in Schwangerschaft, Stillphase) auch **Akupunktur** zur symptomatischen Therapie oder als ergänzende Maßnahme zur Reduktion des Medikamentenverbrauchs ein (27).

Die vielfältige pharmakologische Wirkung der Glukokortikoide beruht auf Veränderungen der Genexpression von Entzündungszellen. Neben diesen zeitaufwendigen Mechanismen existieren rezeptorunabhängige Sofortwirkungen. So kann z.B. die Gefäßexsudation in der allergi-



Abb. 1: Hyperplastische untere Muschel bei Rhinitis allergica

schen Sofortphasereaktion bereits 5–10 Minuten nach der Applikation nasaler Glukokortikoide signifikant reduziert werden (28).

Leukotrienrezeptorantagonisten. Leukotriene entstehen bei der Metabolisierung von Arachidonsäure, die bei allergisch entzündlichen Reaktionen freigesetzt wird. Sie führen zu Gefäßpermeabilitätssteigerung, Bronchokonstriktion und Schleimsekretion. Leukotrienrezeptor-antagonisten können somit aufgrund ihrer physiologischen Eigenschaften die nasale Obstruktion und Sekretion beseitigen. Die verfügbaren Studiendaten lassen eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit aber noch nicht zu (29, 30, 31).

2. Spezifische Immuntherapie (SIT)

Die ersten Versuche zur Immuntherapie wurden Ende des 19. Jahrhunderts durch H. Holbrook Curtis in New York gemacht (1899). Als Geburtsstunde der subcutanen Hyposensibilisierung gilt das Jahr 1911, in dem Leonard Noon eine Arbeit zum Thema „Prophylactic inoculation against hay fever“ veröffentlichte (32). 1930 führte John Freeman die „rush desensitisation“ mit Pollenextrakten ein.

Die SIT ist neben der Allergenkarenz die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen, die wahrscheinlich auch die Entwicklung eines Asthma bronchiale oder weiterer Sensibilisierungen verhindern kann.

Die immunologischen Wirkmechanismen bei Gabe von Allergenen in aufsteigender Dosierung sind bis heute nicht ausreichend bekannt. Ein wichtiger Mechanismus liegt in der Wirkung auf T-Lymphozyten. Die T-Zellen treten in mehreren Untergruppen mit verschiedenen Funktionen, nämlich als Helfer-, Suppressor-, zytotoxische und regulatorische Zellen auf. Ferner wird die T-Zell-Antwort nach den jeweils gebildeten Botenstoffen (Zytokinen) noch weiter in TH1 (Bildung von Interleukin 2 und Interferon Gamma) und TH2 (Bildung von Interleukin 4 und 5) unterschieden.



Abb. 2: chronisch, polypöse Pansinusitis bei Katzenhaarallergie

Heute geht man davon aus, dass bei der Entstehung der häufigsten Allergieform, der IgE-vermittelten Soforttypreaktion, ein Ungleichgewicht innerhalb der T-Helferzellen mit einem Übergewicht von TH2- bei gleichzeitig abgeschwächter TH1-Reaktion besteht. Langfristig kommt es zu einer Verminderung der allergenspezifischen IgE-Produktion und zu einer Beeinflussung der sogenannten Effektorzellen wie Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten (56).

Die therapeutische Effektivität der SIT mit subkutanen Injektionen von Allergenen wurde inzwischen durch zahlreiche klinische Studien nachgewiesen (33, 34, 35).

Man unterscheidet zwischen Extrakten mit nativen Allergenen und chemisch modifizierten Extrakten (Allergoiden) mit verringerter Bindungsfähigkeit für IgE-Antikörper. Durch Adsorption der Proteine (z.B. an Aluminiumhydroxid, Kalziumphosphat oder Tyrosin) entsteht eine Depotwirkung. Die verschiedenen Therapieschemata, die zur Verfügung stehen, werden in Tab.1 dargestellt. Neben der klassischen subkutanen Hyposensibilisierung kommt zunehmend der sublingualen Immuntherapie (SLIT) Bedeutung zu. Als Wirkungsmechanismus wird eine Stimulation des lokalen Schleimhaut- Immunsystems diskutiert, daneben aber auch die Induktion einer sogenannten Low-Zone-Tolerance. Diese Theorien sind, ebenso wie jene zum Wirkungsmechanismus der subkutanen Immuntherapie allerdings

noch nicht ausreichend untermauert (36). In einer großen Metaanalyse konnte die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie belegt werden. Allerdings fehlen zurzeit noch Langzeitstudien, um den Therapieerfolg im Vergleich zur subkutan applizierten SIT abschließend beurteilen zu können. Als deutlichen Vorteil dieser Therapieform muss man jedoch in jedem Fall die geringe Nebenwirkungsrate ansehen. Systemische Reaktionen wurden bisher nicht beobachtet und die lokalen Nebenwirkungen beschränken sich im Wesentlichen auf geringe sublinguale Schwellungen (37). Die Tabelle 2 zeigt die symptomabhängigen Therapiemöglichkeiten in der Übersicht, wobei immer der spezifischen Immuntherapie zur Vermeidung von Folgeerkrankungen der Vorzug zu geben ist.

Therapie der nasalen Hyperreaktivität/ vasomotorischen Rhinitis

Wie bei der allergischen Rhinopathie zielt die Pharmakotherapie der nasalen Hyperreaktivität auf die Reduzierung der Symptome, da ätiologische Faktoren noch unzureichend erforscht sind und somit eine kausale Therapie ausscheidet. Eine wichtige Therapiemaßnahme stellen abhärtende und reinigende Maßnahmen der Nasenschleimhäute, wie etwa die Anwendung einer Nasendusche und der Einsatz von Pflegesubstanzen (Gelo-Sitin“, Colda Stop“, Vitadral“, Bepanthen“) dar.

Zum Spektrum der eingesetzten Medikamente gehören Mastzellstabilisatoren, systemische und

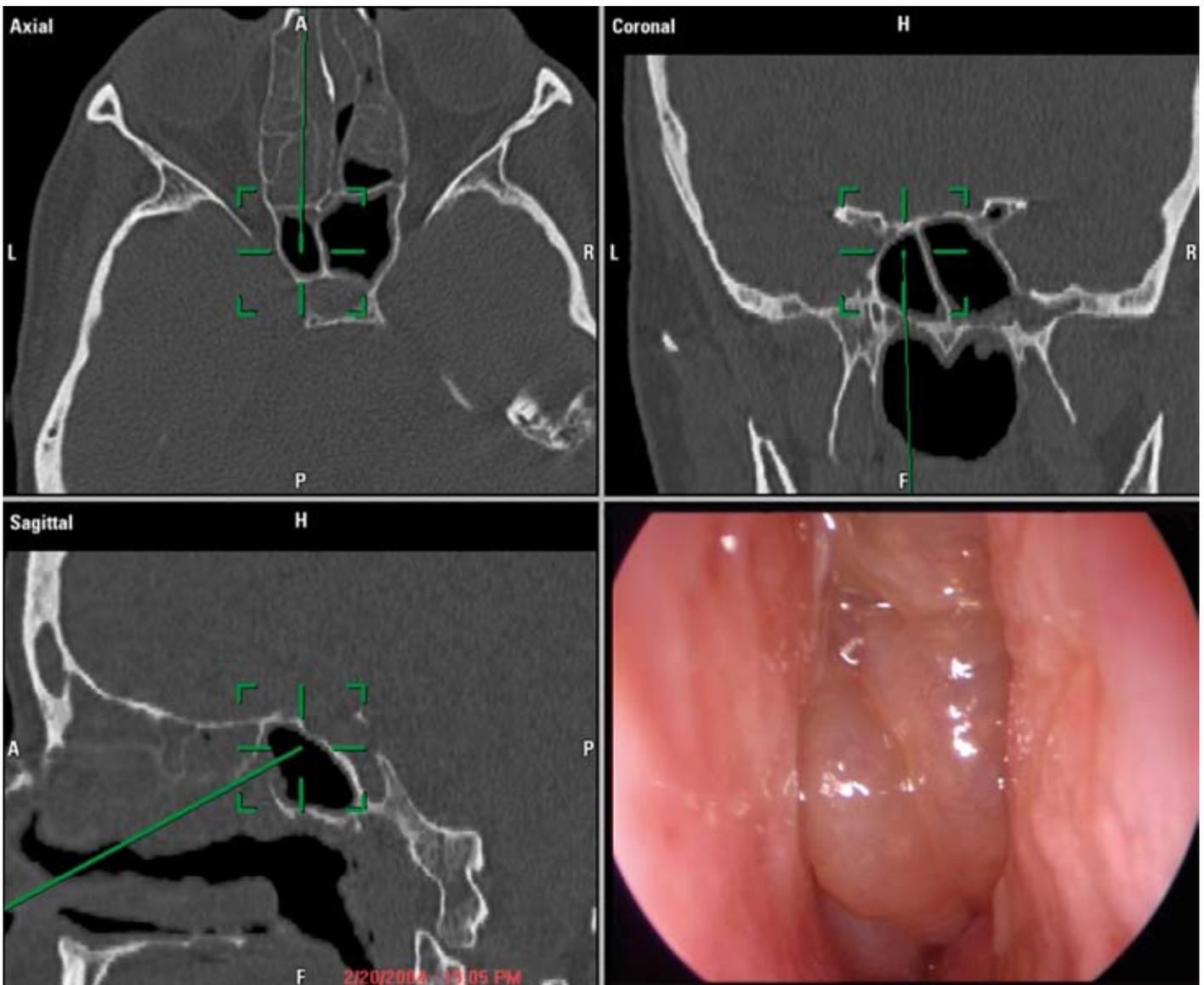


Abb. 3: obturierender Polyp im mittleren Nasengang bei Pansinusitis und allergischer Rhinitis/CT-Scan

topische Antihistaminika, Glukokortikoide, Ipratropiumbromid und (-Sympathomimetika. Randomisierte, kontrollierte Studien haben gezeigt, dass Ipratropiumbromid sehr effektiv in der Behandlung der wässrigen Sekretion der Nase ist. Der Wirkungseintritt geschieht relativ schnell. Die maximale Wirkung entfaltet sich aber erst nach Stunden. Vorteilhaft wirkt sich aus, dass bisher eine Toleranzinduktion in der Nase nicht beobachtet wurde. Auch wenn es für die Substanz keine spezielle Zulassung bei der nasalen Hyperreaktivität gibt, zeigt sie ebenfalls gute Wirkung bei der Altersnase und solchen

Patienten, die nach Kontakt mit kalter Luft (Ski-fahrernase) an einer Rhinorrhö leiden (38, 39).

Insektengiftallergie

Insektengiftallergien, wie sie meist nach Bienen- oder Wespenstichen auftreten, stellen den Allergologen aufgrund der unter Umständen heftigen Allgemeinreaktionen, die bis zum anaphylaktischen Schock reichen können, vor eine besondere Herausforderung. Bis zu 5% der mitteleuropäischen Bevölkerung sind von einer Insektengiftallergie betroffen. Für Deutschland liegen keine bevölkerungsbezogenen

Daten zur Insektengiftallergie vor. Anhand einer Fragebogenaktion in den alten Bundesländern konnte eine Prävalenz von 1,2 bis 4,5% ermittelt werden (40, 41). Jährlich werden 10–40 Todesfälle in Deutschland gemeldet. Die unterschiedliche Ausprägung in der Schwere der Symptomatik erfordert eine Stadiengerechte Therapie nach einem Stichereignis. Tabelle 3 zeigt hierzu die Schweregrad-einteilung von Insektenstichreaktionen (42). Beachtenswert ist, dass der Schweregrad einer allergischen Reaktion auf einen Insektenstich grundsätzlich unabhängig von der Schwere

Tabelle 3

Schweregradeinteilung von Insektenstichreaktionen

| | |
|--------|---|
| Grad 0 | starke Lokalreaktion, > 10 cm, länger als 24 h |
| Grad 1 | generalisierte Urtikaria, Pruritus, Übelkeit |
| Grad 2 | Angioödem, Engegefühl, Erbrechen, Durchfall, Schwindel |
| Grad 3 | Atemnot, Giemen, Stridor, Dysphagie, Dysarthrie, Heiserkeit, Schwäche, Benommenheit, Todesangst |
| Grad 4 | Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Inkontinenz, Zyanose, Atemstillstand, Kreislaufstillstand |

Tabelle 4

Zusammenstellung des Notfall-Sets

- Antihistaminikum
- Glukokortikoid
- Adrenalin
- (Inhalatives Adrenalinpräparat)

Tabelle 5

Leitsymptome der Anaphylaxie

Atemwege: Rhinitis, Conjunktivitis, Dyspnoe, Asthmaanfall
 Haut: Flush, Urtikaria, Quincke-Ödem, Juckreiz
 Herz-Kreislauf-System: Blutdruckabfall, Tachykardie, Kreislaufchock
 Gastrointestinales System: Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Durchfall

Tabelle 6

Risikofaktoren für Anaphylaxie

- Herz-Kreislauferkrankungen
- Asthma
- Anwendung von Betablockern (auch als Augentropfen!)
- Bestimmte Schmerz- und Rheumamittel
- Alkoholgenuss
- Erhöhte Anzahl von Mastzellen im Körper bzw. der von den Mastzellen produzierten Tryptase
- Höheres Alter
- Körperliche Anstrengung

der letzten Reaktion, also nicht vorhersehbar ist! Viele Patienten werden daher nicht selten

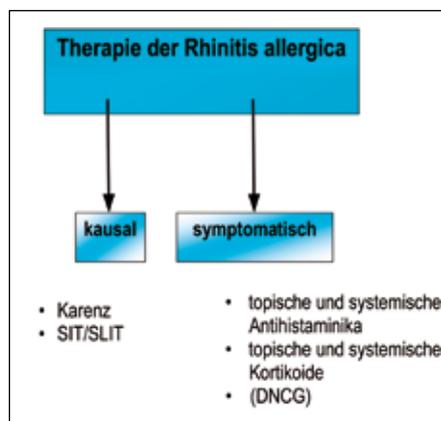


Abb. 4: Therapieoptionen bei allergischer Rhinitis

nach einem länger zurückliegenden ersten Feldstich mit gering ausgeprägter Lokalreaktion im Falle einer Sensibilisierung durch eine sich rasch entwickelnde systemische Reaktion bei erneutem Stich überrascht.

Die Akuttherapie bei einsetzenden systemischen Stichreaktionen richtet sich ausschließlich nach der Schwere der Symptome und orientiert sich an den allgemeinen Empfehlungen zur Behandlung der Anaphylaxie (43, 44, 45). Nicht selten kommt es im Rahmen der sich entwickelnden Symptome zu akuten Atemwegsobstruktionen mit Luftnot, wobei ein Bronchospasmus und/oder ein Kehlkopfödem ursächlich sein können. Von der Insektengiftallergie sind seltener Ursachen für schwere Komplikationen nach Insektenstichen abzugrenzen, die nach einem Stichereignis direkt in den Oropharynx in Form von lokalen Ödemen mit akuter Luftnot auftreten können. Allen Patienten mit systemischen Reaktionen auf Insektenstiche ist eine ausführliche Diagnostik anzuraten. Hierbei spielt, ähnlich dem Vorgehen bei der allergischen Rhinitis, die Anamnese eine entscheidende Rolle. Diese ist auch für die zeitliche Wahl eines geeigneten Termins zur Testung wichtig. Der günstigste Zeitpunkt liegt 4-6 Wochen nach dem Stichereignis. Dabei kommen prinzipiell dieselben Methoden der Allergiediagnostik zur Anwendung, werden aber den speziellen Bedürfnissen der Insektengifttestung angepasst. Sie umfassen eine Hauttestung, die als Hauttitrationspricktest (HTPT) mittels Titrationsbestimmung durchgeführt wird und die Bestimmung des Gesamt- und spezifischen IgE im Patientenserum. In jedem Fall ist die Bestimmung der Mastzell-Tryptase zu empfehlen, um eine okkulte Mastozytose als Ursache für überschießende Allgemeinreaktionen nach einem

Stichereignis nicht zu übersehen (46, 47).

Beziehen sich die Symptome der Insektengiftallergie auf Schwellungen im Kehlkopfbereich, werden die Patienten primär vom HNO-Arzt gesehen und in der HNO-Klinik therapiert. Hierbei steht die Tracheotomiebereitschaft im Vordergrund. Prinzipiell ist bezüglich der Diagnostik und Therapie von Insektengiftallergien eine enge Zusammenarbeit mit der Dermatologie empfehlenswert, da hier ein hohes Maß an klinischer Erfahrung und geleiteter wissenschaftlicher Entwicklungsarbeit vorherrscht.

Therapiekonzept Insektengiftallergie

Notfall-Set. Prinzipiell ist jedem Patienten bei anamnestisch begründetem Verdacht eine Reihe von Medikamenten zu verordnen, die er in Form eines Notfall-Sets immer bei sich tragen sollte. Tabelle 4 zeigt den Inhalt eines solchen Notfall-Sets, wobei auf die flüssige Darreichungsform von Glukokortikoid und Antihistaminikum zu achten ist, um im Falle von Schwellungen in Oro- oder Hypopharynx und Larynx die suffiziente Einnahme sicherzustellen. Auch in Fällen, in denen die eindeutige Identifikation des Auslösers einer Anaphylaxie nicht möglich ist, ist ein Notfall-Set zu fordern. Dies ist oftmals bei versteckten Allergenen in Nahrungsmitteln, bei denen ein unbeabsichtigter Kontakt nicht ausgeschlossen werden kann, zu berücksichtigen. Insbesondere die Anwendung des Adrenalin-Pen bedarf einer Patientenschulung. Das Notfall-Set stellt jedoch keine Alternative zur anzustrebenden spezifischen Immuntherapie dar und sollte auch während und nach der SIT stets vom Patienten mitgeführt werden.

SIT. Nach einem Stichereignis mit systemischer Reaktion sucht nur die Hälfte der Betroffenen einen Arzt auf. Die anderen werden entweder nicht oder nur symptomatisch behandelt und das obgleich der protektive Effekt der konventionellen spezifischen Immuntherapie mit 95% überzeugend ist. Nur 10% der Insektengiftallergiker erhält diese notwendige kausale Therapie in Form einer spezifischen Immuntherapie, was eine Studie zur Insektengiftanaphylaxie belegt (45).

Die spezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergikern kam erstmals bereits 1925 zum Einsatz. Aber erst moderne Präparate mit speziellen Adjuvantien erlauben einen sicheren Einsatz bei Kindern und Erwachsenen. In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Schemata zur SIT auf Insektengift etabliert. Diese unterscheiden sich sowohl in der Aufarbeitung der Allergenextrakte (als wässrige Lösungen oder Depotpräparate), als auch in der Dauer bis

Tabelle 7

Standartempfehlungen zur Therapie der Anaphylaxie

Notfallsituation sollte monatlich trainiert werden, Notfallkoffer wöchentlich kontrollieren

Schweregrad I: i.v.-Zugang, Antihistaminikum, Beobachtung (Vorsicht: biphasische Verläufe!)

Schweregrad II: Katecholamine, Antihistaminika, Glukokortikoide, ggf. Theophyllin

Schweregrad III: sofortige Adrenalingabe, Sauerstoffzufuhr ggf. Intubation

Schweregrad IV: kardiopulmonale Reanimation nach ABC-Regel

Alternativ-Tabelle 7

Reaktion

Lokalreaktion

(Stadium 0):

übermäßige Schwellung (> 15 cm)/

Rötung der Injektionsstelle

Leichte Allgemeinreaktion (Stadium 1):

Allgemeine Hautrötung, Urtikaria, Pruritus

(insbesondere an den Handtellern und Fußsohlen),

Schleimhautreaktionen (z.B. Nase, Kujunktiven);

Allgemeinreaktionen (s.B. Unruhe, Kopfschmerz)

Ausgeprägte Allgemeinreaktion (Stadium 2):

Kreislaufdysregulation (Blutdruck, Pulsveränderung);

Atemnot (leichte Dyspnoe, beginnender Broncho-

spasmus);

Stuhl- bzw. Urindrang; Angstgefühl

Starke Allgemeinreaktion: (Stadium 3)

(Sehr selten, aber u.U. innerhalb von Sekunden nach der Injektion):

Schock (schwere Hypotension, Blässe); Brocho-
spasmus mit bedrohlicher Dyspnoe; Bewusstseins-
trübung oder - Verlust, ggf. Stuhl und Urinabgang

Vitales Organversagen (Stadium 4)

Manifestes Versagen der Vitalfunktionen

(Atem-/Kreislaufstillstand)

Behandlung

Allgemeine Maßnahmen (s.o.)

Zusätzlich je nach Schweregrad:

- Kühlen!

- Anihistaminikagabe (evtl. oral)

Allgemeine Maßnahmen (s.o.)

zusätzlich:

- Blutdruck und Pulskontrolle

- Gabe eines H1- Antihistaminikums und

eines H 2 Antihistaminikums (z. B.

Dimetindenmaleat 8 mg und

Cimetidin 400 mg, jeweils i.v.)

Bei pulmonaler Reaktion:

- Inhalation eines Beta-Sympatho-

mimetikums oder Adrenalin

- bei Progredien: Adrenalin 1 mg/10 ml:

0,1 mg/min i.v.

Bei kardiovaskulärer Reaktion:

- Ringer-Lactat-Lösung 500 ml i.v.

Weiterhin wie bei Stadium 1, aber:

- 250 – 500 mg eines Kortikosteroids i.v.

Bei pulmonaler Reaktion:

- wie Stadium 2, bei unzureichendem

Therapie effekt zusätzlich Theophyl-

lin initial 5 mg/kg KG i.v.

bei kardiovaskulärer Reaktion zusätzlich:

- Ringer-Lactat-Lösung 2000 ml i.v.

- Kolloide (z.B. HES 200 000,

bis 2000 ml i.v.)

- Adrenalin 1 mg/10 ml: 0,1 mg/min i.v. oder

Dopamin 2,5 - 5 mg/70 kg/min i.v.

- bei Progredienz nach etwa 1 mg Adrenalin:

1. Noradrenalin 0,05 - 1 mg/min.

2. H 1-Antagonist + H 1- Antagonist i.v.

(Dosis s. Stadium 1)

- anschließend 100 mg Prednisolon oder

Äquivalente i.v.

Notfallmaßnahmen:

- Reanimation (Intubation, Beatmung,

externe Herzdruckmassage)

- Adrenalin (+ Dopamin + Noradrenalin)

- weitere Volumensubstitution

zum Erreichen der Erhaltungsdosis, die im allgemeinen 100µg Bienen- oder Wespengift entspricht. Die konventionelle Dosissteigerung dauert ca. 3 Monate und wird ambulant durchgeführt (48, 49). Vor dem Hintergrund eines rasch zu erzielenden Schutzes haben sich in den letzten Jahren jedoch Applikations-schemata durchgesetzt, bei denen unter stationären Bedingungen täglich mehrere Injektionen verabreicht werden und so die Dauer der Dosissteigerung auf 5 Tage (Rush-SIT (50, 51)) oder sogar 2 Tage (Ultra-Rush-SIT (52, 53)) verkürzt werden konnte, ohne dass dies mit einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen verbunden ist.

In jedem Fall schließt sich an das Erreichen der Erhaltungsdosis ein je nach Schwere der Reaktion 3 – 5-jähriges Intervall zur Fortsetzungsbehandlung an, wobei hier die Injektionen in gewohnter Weise in 4- bis 6-wöchentlichen Abständen verabreicht werden.

Die verkürzten Steigerungsprotokolle, die in vielen Kliniken über das Wochenende angeboten werden, werden durch die Patienten sehr gut angenommen und tragen somit durch den geringeren Zeitaufwand zu einer Steigerung der Compliance bei.

Zukunftsperspektiven

Die Klärung der Zusammenhänge zwischen genetischer Disposition und dem Einfluss von Umweltfaktoren in der Entstehung von Allergien stellt eine zentrale Herausforderung für die Forschung der kommenden Jahre dar. Weitere wichtige Fragen, die dringend der Beantwortung bedürfen, betreffen Entscheidungshilfen zur Vorhersage (Prädiktionsparameter) der Allergieentwicklung sowie das Zusammenspiel zwischen Genetik und Umwelt als Ursache der dramatischen Zunahme von Allergien (Prävalenzanstieg).

Darüber hinaus muss geklärt werden, welcher Zusammenhang zwischen Infektion und Allergie besteht, welche Mechanismen die natürliche Toleranz gegen Allergene steuern und welche Mechanismen für pseudoallergische Reaktionen verantwortlich sind.

Literatur beim Verfasser

Anschriften der Verfasser:

¹ Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde Leipzig,
Liebigstraße 10 – 14, 04103 Leipzig

² Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde Dresden,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

³ Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie, Philipp
Rosenthalstraße 23 – 25, 04103 Leipzig