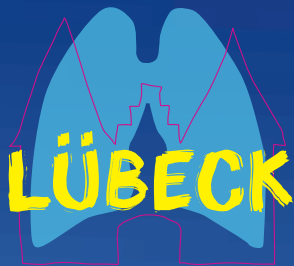


Zeitschrift der

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie



*35. Jahrestagung
Lübeck, 7.–9. März 2013*



Durchatmen – Durchstarten!

Die Zukunft beginnt mit dem nächsten Atemzug.




Pulmozyme® 2 500 E./2,5 ml, Lösung für einen Vernebler. Zusammensetzung: 1 Ampulle mit 2,5 ml Lösung enthält: Wirkstoff: 2500 E. (entsprechend 2,5 mg) Dornase alfa (rekombinante humane Dexoxyribonuklease I) für einen Vernebler. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Calciumchlorid 2 H₂O, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten älter als 5 Jahre und einer forcierten Vitalkapazität (FVC) größer 40% des Normalwertes. **Dosierung:** Einmal täglich eine Ampulle zu 2,5 ml Lösung unverdünnt inhalieren. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Präparates. **Schwangerschaft, Stillzeit:** Die Unbedenklichkeit einer Anwendung von Dornase alfa in der Schwangerschaft ist nicht belegt. **Warnhinweise:** Keine. **Wechselwirkungen:** Keine mit den CF-Standardtherapeutika wie Antibiotika, Bronchodilatoren, Pankreasenzymen, Vitaminen, Corticosteroiden und Analgetika. Pulmozyme darf im Inhaliergerät aber nicht mit anderen Präparaten gemischt werden. **Nebenwirkungen:** Brustschmerzen, Fieber, Konjunktivitis, Dyspepsie, Heiserkeit, Pharyngitis, Laryngitis, Rhinitis, Atemnot, verminderte Lungenfunktion und vermehrtes Abhusten von Schleim (vor allem bei Beginn der Behandlung), Hautausschläge, Urtikaria. **Lagerungshinweise:** Im Kühlschrank zwischen +2°C und +8°C aufbewahren und vor Licht schützen. **Verschreibungspflichtig. Stand:** März 2009. Roche Pharma AG 79630 Grenzach-Wyhlen

Vorwort



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich begrüße Sie herzlich zur Jahrestagung der GPP in Lübeck und bedanke mich bei Tagungspräsident Prof. Dr. Matthias Kopp und Tagungssekretär PD Dr. Tobias Ankermann für die engagierte Vorbereitung dieser Tagung! Die Voraussetzungen für einen spannenden Kongress sind gegeben und nun liegt es an uns, diese optimal zu nutzen und zum Gelingen der Tagung beizutragen.

Ziel unserer Jahrestagungen ist es, allen pädiatrisch-pneumologisch interessierten Kolleginnen und Kollegen die Möglichkeit zur Aktualisierung und Vertiefung ihres Wissens zu geben und den wissenschaftlichen und klinischen Austausch untereinander zu fördern. Hierdurch soll die Versorgung unserer Patienten auf dem höchsten Niveau gefördert werden. Diejenigen von uns, die schon länger dabei sind, werden vielleicht ähnlich wie ich erfahren haben, dass durch den persönlichen Kontakt auf unseren Tagungen über all die Jahre hinweg enge berufliche und auch freundschaftliche Beziehungen entstehen, die ganz wesentlich für ein gutes Arbeiten in den Kliniken und Praxen vor Ort sind. Diese Erfahrungen möchten wir an alle jungen Kolleginnen und Kollegen weitergeben, die sich für unser Fach interessieren. Die engagierten jungen Ärztinnen und Ärzte möchten wir für die pädiatrische Pneumologie in Klinik, Praxis und Forschung begeistern und so den Fortschritt unseres Faches auch in der Zukunft sichern.

Eine Form der Förderung unseres Nachwuchses stellen die Stipendien und Preise wie der International Klosterfrau Award oder der Johannes-Wenner-Preis dar, die auch in diesem Jahr wieder während der Feierstunde der GPP überreicht werden, zu der ich Sie herzlich einlade.

Eine andere zentrale Rolle in unserer Gesellschaft spielen die Arbeitsgemeinschaften, in denen sich viele Mitglieder der GPP zusammenschließen und engagiert einzelne Themen der pädiatrischen Pneumologie verfolgen. Die Arbeitsgemeinschaften werden sich während der Tagung in Lübeck treffen und alle Mitglieder der GPP sind eingeladen, sich hier aktiv einzubringen.

Im Namen des Vorstandes der GPP bedanke ich mich für Ihr Vertrauen in unsere Arbeit und wünsche Ihnen eine interessante und spannende Tagung mit neuen Erkenntnissen und Impulsen für das kommende Jahr!

Mit herzlichen Grüßen,
Ihre

Prof. Dr. med. Gesine Hansen
Vorsitzende der GPP

Bitte beachten Sie die Einladung zur
Mitgliederversammlung der GPP
im Rahmen der Jahrestagung in Lübeck.

➤ Seite 7

Mitglied werden!

Die GPP freut sich über neue Mitglieder! Die Mitgliedschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. kostet 50,- Euro im Jahr. Genaue Kriterien und die Satzung der Gesellschaft finden Sie auf unserer Homepage www.paediatische-pneumologie.eu.

Kontaktinformationen aktualisieren!

Wir bitten alle Mitglieder der GPP, ihre Adress- und Kontaktdaten zu aktualisieren! Wenn sich Ihre Anschrift oder Ihre Kontaktdaten seit dem Beitritt in die GPP geändert haben, schreiben Sie bitte einen formlosen Brief oder eine E-Mail an den Schriftführer der GPP:
Dr. med. Nicolaus Schwerk, Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, E-Mail schwerk.GPP@mh-hannover.de

IMPRESSUM

Zeitschrift der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Jg. 16/2013

Herausgeber: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V., Prof. Dr. med. Gesine Hansen, Medizinische Hochschule Hannover, Päd. Pneumologie und Neonatologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Verantwortlich für den wissenschaftlichen Teil: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kopp, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Schwerpunkt Kinderpneumologie und Allergologie, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

PD Dr. med. Tobias Ankermann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Arnold-Heller-Str. 3, Haus 9, 24105 Kiel

Verlag: Wurms & Partner PR GmbH, Bernrieder Str. 4, 82327 Tutzing.

Verlags- und Anzeigenleitung: Holger Wurms.

Redaktion: Ingeborg Wurms M.A., Dr. Albert Thurner.

Bilder, soweit nicht anders angegeben, privat.
Titelbild: An der Obertrave, © Lübeck Travemünde Marketing

ISSN: 1435-424

Gedruckt auf Papier aus nachhaltig bewirtschafteten Wäldern und kontrollierten Quellen. www.pefc.de





ACAROID®

Die Milben-SIT

ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG, 21462 Reinbek bei Hamburg, Telefon +49 40 72765-0, Fax +49 40 7227713, www.allergopharma.de **ACAROID® MILBENPRÄPARATE** **Zusammensetzung:** Allergoide in Depotform aus Milbenallergenen zur spezifischen Immuntherapie, standardisiert in Therapeutischen Einheiten (TE), an Aluminiumhydroxid adsorbiert, mit Phenol konserviert und in physiologischer Kochsalzlösung mit Natriumhydrogencarbonat als Puffer suspendiert; Wasser für Injektionszwecke. Stärke A: 1.000 TE/ml, Stärke B: 10.000 TE/ml. **Anwendungsgebiete:** Allergische (IgE-vermittelte) Krankheiten, wie allergisch bedingter Schnupfen (Rhinitis), allergisch bedingte Entzündung der Augenbindehaut (Konjunktivitis), allergisches Asthma bronchiale usw., die durch Einatmung von nicht vermeidbaren Milbenallergenen ausgelöst werden. **Gegenanzeigen:** Unzureichend behandeltes oder mittelschweres bis schweres Asthma (GINA III/IV), irreversible Veränderungen des Reaktionsorgans, entzündliche/febrile Erkrankungen, schwere akute oder chronische Erkrankungen (auch Tumorerkrankungen), deutliche Herz-Kreislaufinsuffizienz (bei kardiovaskulären Erkrankungen erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe), Behandlung mit Betablockern (lokal, systemisch), Multiple Sklerose, Erkrankungen des Immunsystems (Autoimmunerkrankungen, immun-komplexinduzierte Immunopathien, Immundefekte, etc.), aktive Tuberkulose, schwere psychische Störungen. Besondere Vorsicht ist geboten bei Behandlung mit ACE-Hemmern, unzureichender Compliance und Schwangerschaft. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Adrenalin-Gegenanzeigen beachten! Bei gleichzeitiger Impfung vorgeschriebene Abstände berücksichtigen! **Nebenwirkungen:** Lokal- und/oder Allgemeinreaktionen (bis zum anaphylaktischen Schock), dann sofort die Präparatezufuhr unterbrechen. Verzögerte Lokalreaktionen als sichtbarer Ausdruck der Immunantwort, Müdigkeit (Reaktionsvermögen!). Nach der Injektion Patienten mindestens 30 Minuten überwachen. Nebenreaktionen können auch noch Stunden nach der Injektion auftreten. Körperliche Anstrengungen am Tag der Injektion vermeiden. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Suspension zur subkutanen Injektion: Zur perennalen Einleitungs- und Fortsetzungsbehandlung 2 Flaschen der Stärken A und B mit je 3 ml. Zur perennalen Fortsetzungsbehandlung 1 Flasche oder 2 Flaschen der Stärke B mit je 3 ml. Weitere Hinweise zur Dosierung, Anwendungsweise etc. siehe Gebrauchs- und Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Stand der Information: November 2011

- 3** **Vorwort**
G. Hansen
- 6** 35. Jahrestagung der GPP vom 7.–9. März 2013
Herzlich willkommen in Lübeck!

Überblick über das wissenschaftliche Programm
- Forschung und Klinik**
- 8** **Nebenwirkungen inhalativer Kortikosteroide bei Kindern**
F. G. Riepe, T. Ankeremann
- 15** **Neue therapeutische Optionen bei Mukoviszidose**
M. Stahl, M. A. Mall
- 19** **Chemisch modifizierte mRNAs zur Behandlung von Lungenerkrankungen**
M. Kormann
- Kasuistiken**
- 22** **Husten, Leistungsknick, Gewichtsabnahme und restriktive Ventilationsstörung bei einem Mädchen. Was könnte es sein?**
N. Schwerk, T. Ankeremann
- Aus den AGs**
- 27** Aus der AG Asthmaschulung
Abfrage der Schulungsaktivitäten
R. Szczepanski
- 29** Aus der AG Experimentelle Pneumologie
Forschungs-Highlights 2012
M. Kabesch
- 32** Aus der AG Infektiologie in der Pädiatrischen Pneumologie
- Aktualisierung der „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ – Kurzform**
M. Rose, J. Forster
- 34** Aus der AG Kinderbronchoskopie
Qualitätssicherung: Erfassung schwerer Komplikationen bei Bronchoskopien
Th. Nicolai, B. Hinrichs
- 36** Aus der AG Lungenfunktion
Die „Global Lung Function Initiative“: Neue internationale Referenzwerte, neue Vergleichsparameter
Ch. Lex, M. Barker
- 38** Aus der AG Lungentransplantation
Neue Listung für Lungentransplantationen bei Eurotransplant
Th. Frischer
- 39** Aus der AG Mukoviszidose
Vom Screening über die Diagnose zur Behandlung der Mukoviszidose
L. Nährlich, J. Hammermann
- 41** Aus der AG Pneumologische Rehabilitation
Deutsche Rentenversicherung bekennt sich klar zur Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen
Th. Spindler
- 42** Aus der AG Psychogene und funktionelle Atemstörungen
Dysfunktionelle respiratorische Symptome
B. Niggemann
- 43** Aus der AG Schlafmedizin
Atmung und Schlaf
B. Schneider
- 44** Aus der AG Seltene Lungenerkrankungen
Forschung und Versorgung für interstitielle Lungenerkrankungen
- im Kindesalter**
M. Griese
- 46** Aus der AG Tuberkulose
Neue Leitlinien und Projekte
F. Brinkmann, K. Magdorf
- Information**
- 37** **Ausschreibung Johannes-Wenner-Forschungspreis 2014**
- 48** **DMP Asthma: Weiterhin kein Programm für Kleinkinder**
Ch. Runge
- 49** **BAPP-Versorgungsforschung Der Kinderpneumologe – auf dem Weg zur Facharztpraxis**
J. Andres
- 51** **ERS - European Diploma in Paediatric Respiratory Medicine**
M. Gappa
- 52** **Gute Studien mit NETSTAP**
B. Sandner
- 53** **Personalien – Kurz berichtet**
- 54** **Termine**
- 55** **Ankündigung 36. GPP-Jahrestagung 2014 in Bremen**

Prize Announcement
Klosterfrau Award for Childhood Asthma
- 56** **Rückblick auf die 34. Jahrestagung der GPP in Köln**
Et kütt wie et kütt und et hätt noch immer jot gejang
E. Rietschel
- 58** **Der Vorstand der GPP**
- 59** **Sprecher der Arbeitsgemeinschaften**

35. Jahrestagung der GPP vom 7.–9. März 2013

Herzlich willkommen in Lübeck!



Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

wir laden Sie herzlich zur 35. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie in die Universitätsstadt Lübeck ein! Zum ersten Mal wird die Jahrestagung der

Die Universität zu Lübeck steht seit der Gründung 1973 für exzellente Lehre und Forschung. Die Pädiatrische Pneumologie in Lübeck ist Teil des BMBF-geförderten Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). Lübeck ist aber nicht nur Stadt der Wissenschaft 2012 und Ausrichter des GPP-Kongresses 2013. Der mittelalterliche Stadtkern der Hansestadt wurde 1987 von der UNESCO als Weltkulturerbe anerkannt.

GPP in Schleswig-Holstein stattfinden – und wir werden alles daran setzen, dass Sie diesen Kongress in bester Erinnerung behalten!

Ganz gleich, ob Sie mit dem Auto, mit der Bahn oder über den nahe gelegenen Hamburger Flughafen anreisen, Ihr Weg wird Sie am Holstentor vorbei führen. Dort wird Lübeck die Kinderpneumologen und alle interessierten Gäste aus der Schweiz, Österreich und Deutschland mit dem schönen Satz begrüßen: „Einheit im Inneren, Frieden vor den Toren!“

Inhaltliche Schwerpunkte sind die Themen „Individualisierte Medizin in der Kinderpneumologie“, „Das Atemwegsepithel als Immunmodulator“ und „Lungenerkrankungen in unterschiedlichen Lebensphasen“ sein. Zum zweiten Mal gibt es eine Young-Investigators-Night, die in der traditionsreichen Studentenkneipe „Der Blaue Engel“ in der Clemensstraße 8 stattfinden wird. Zum Spektrum der Postgraduierten-Seminare gehört neben dem Bronchoskopie-Kurs u. a. ein kardiopulmonales Reanimations-Training im Simulations-Labor.

Wir freuen uns auf Sie in Lübeck zum GPP-Kongress 2013!

Erstmals bieten wir auch ein Seminar für medizinisch-technische Fachangestellte an, in dem die Grundlagen kinderpneumologischer Diagnostik praxisnah vermittelt werden.

Prof. Dr. Matthias Kopp
Tagungspräsident

PD Dr. Tobias Ankermann
Tagungssektretär

Überblick über das wissenschaftliche Programm

Postgraduiertenkurse

Mittwoch, 6. März 2013

- 11.00–20.00 Einsteigerkurs Flexible Bronchoskopie, Teil 1 (Fortsetzung am Donnerstag, 7. März)
- 15.00–21.00 Starre Bronchoskopie und Biopsietechniken
- 14.00–17.00 Praktisches Reanimationstraining

Donnerstag, 7. März 2012

- 08.00–13.00 Einsteigerkurs Flexible Bronchoskopie, Teil 2

- 09.00–12.00 Grundkurs CF: Diagnostik und Therapiekonzepte
- 09.00–12.00 Grundkurs PCD: Diagnostik und Therapiekonzepte
- 09.00–12.00 Interpretation von radiologischen Befunden in der Kinderpneumologie
- 09.00–12.00 Diagnostik und Therapie funktioneller Atemstörungen
- 09.00–12.00 Praktische Durchführung der spezifischen Immuntherapie und der Allergiediagnostik
- 09.00–12.00 Abklärung von unklaren chronischen Lungenerkrankungen: Was mache ich wann, wo und wie?
- 09.00–12.00 Wissenschaftliche Präsentationen – praktische Anleitung für einen guten Vortrag

Wissenschaftliches Programm

Donnerstag, 7. März 2012

- 12.00–13.00 Sitzungen der Arbeitsgemeinschaften der GPP
- 13.00–13.45 Sitzungen der Arbeitsgemeinschaften der GPP
- 14.00–14.55 **Eröffnung der Tagung**
Kinder: -pneumologie / -pneumologie / -pneumologie oder -pulmonologie? Eine kurze Polemik
State of the Art 1: Bronchiolitis obliterans
- 15.00–16.30 Parallelsymposien
▪ **Individualisierte Medizin beim kindlichen Asthma bronchiale**
▪ **Lungenerkrankungen des Neugeborenen**
▪ **Satellitensymposium CF**
mit freundlicher Unterstützung durch Novartis GmbH
- 16.30–16.50 Pause, Besuch der Industrieausstellung
- 16.50–18.20 Parallelsymposien
▪ **Frühe Veränderungen bei CF-Patienten**
▪ **Akutes Lungenversagen im Kindesalter**
- 18.20–19.30 Sitzungen der Arbeitsgemeinschaften der GPP
- ab 19.30 **Young Investigators Night**

Freitag, 8. März 2012

- 08.30–09.30 Postersitzungen 1, 2 und 3
- 09.30–09.45 Pause, Besuch der Industrieausstellung
- 09.45–11.15 Parallelsymposien
▪ **Individualisierte Medizin bei Patienten mit CF**
▪ **Atemwegsepithel als Kontaktfläche zwischen Umwelt und Immunsystem**
▪ **Satellitensymposium Inhalation**
mit freundlicher Unterstützung durch PARI GmbH
- 11.15–11.45 Pause, Besuch der Industrieausstellung
- 11.45–13.00 **Festakt und Preisverleihungen**
▪ **Johannes-Wenner-Preis**
▪ **Klosterfrau-Award**
- 13.00–14.00 **Lunchsymposium**
mit freundlicher Unterstützung durch GlaxoSmithKline GmbH
- 14.00–15.30 Parallelsymposien
▪ **Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DLZ) stellt sich vor**
▪ **Individualisierte Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Allergologie**
(Symposium der GPA)
▪ **Satellitensymposium Anti-IgE**
mit freundlicher Unterstützung durch Novartis Pharma GmbH
- 15.30–16.00 Pause, Besuch der Industrieausstellung

- 16.00–17.30 Parallelsymposien
▪ **Individuelle Schulungssysteme**
▪ **Komplikationen und Probleme bei invasiven Verfahren in der Kinderpneumologie**
▪ **Lungentuberkulose im Kindesalter**
- ab 17.30 **Mitgliederversammlung**
- ab 20.00 Gesellschaftsabend auf Gut Mönkhof

Samstag, 9. März 2012

- 08.30–09.30 Postersitzungen 4, 5 und 6
- 09.30–09.45 Pause, Besuch der Industrieausstellung
- 09.45–11.15 Parallelsymposien
▪ **Kinderpneumologische Forschung am und jenseits vom Atemwegs-Epithel**
▪ **Lungenerkrankungen als Folge von neurologischen Erkrankungen und Immunsuppression: Individualisierte Diagnostik und Lösungen**
▪ **Disease Mangement Asthma bronchiale**
(Symposium der BAPP)
- 11.30–13.00 Pause, Besuch der Industrieausstellung
- 11.30–13.00 **Kinderpneumologische Kasuistiken**
- 13.00–13.45 **State of the Art 2: Year in Review**
- 13.45 **Abschluss der Tagung**

Einladung zur Mitgliederversammlung

der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
am Freitag, 8. März 2013, 17.30 – 18.30 Uhr

1. Genehmigung der Tagesordnung
2. Annahme des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht der Vorsitzenden
4. Bericht des Schatzmeisters
5. Bericht des Kassenprüfers
6. Entlastung des Vorstandes
7. Weiterbildungsordnung
8. Berichte der Arbeitsgruppen
9. Wahl zukünftiger Tagungsorte
10. Verschiedenes



Prof. Dr. Gesine Hansen
Vorsitzende



Dr. Nicolaus Schwerk
Schriftführer

Nebenwirkungen inhalativer Kortikosteroide bei Kindern

Felix G. Riepe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Tobias Ankermann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie

Inhalative Kortikosteroide (ICS) sind die Grundlage der Behandlung des Asthma bronchiale bei Schulkindern [1]. Die Wirkung der ICS auf die Symptomkontrolle bei kindlichem Asthma ist sehr gut nachgewiesen [2]. Allerdings wird schon länger über die Sicherheit der Anwendung, insbesondere bei der Verwendung hoher Dosierungen diskutiert [3]. Studien und Fallberichte zeigen die Möglichkeit systemischer Nebenwirkungen wie der Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHN), der Beeinträchtigung des Längenwachstums und der Knochendichte auf. Lokale Nebenwirkungen sind orale und laryngeale Candidiasis, Heiserkeit und Dysphonie.

Derzeit sind auf dem deutschen Markt folgende inhalative Kortikosteroide mit Zulassung für das Kindesalter erhältlich: Beclometasondipropionat, Budesonid, Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat und Ciclesonid. Im Folgenden wird eine Übersicht über die Sicherheit der Anwendung inhalativer Kortikosteroide bei Kindern gegeben und Unterschiede der einzelnen Substanzen aufgezeigt.

1. Rationale für den Einsatz inhalativer Kortikosteroide

Asthma ist charakterisiert durch

eine chronische Inflammation der Atemwege an der viele verschiedene Immunzellen wie Mastzellen, Eosinophile, T-Lymphozyten, Makrophagen, Neutrophile und Epithelzellen beteiligt sind. Die Inflammasreaktion wird durch Zytokine wie Interleukine, Granulozyten-Makrophagen Stimulationsfaktor (GM-CSF) und Tumornekrose Faktor α (TNF- α) mediiert [4]. Diese Entzündungsreaktion führt zur Anfälligkeit gegenüber wiederkehrenden Episoden von Atemwegsobstruktion, welche durch die Kontraktion der glatten Muskulatur der Atemwege, Schleimhautödem und Hypersekretion von Schleim verursacht wird. Weiterhin ist die Inflammasreaktion mit verantwortlich für die bronchiale Hyperreaktivität gegenüber verschiedenen Stimuli wie Histamin, Kälte oder körperlicher Aktivität. Langfristig kann die Inflammation und die Aktivierung fibroproliferativer Prozesse zu einem Atemwegumbau („Remodelling“) führen, was eine irreversible Atemwegsobstruktion verursachen kann [4]. Die Rationale für den Einsatz von ICS ist die Reduktion der Entzündungsreaktion zur Kontrolle der Asthmasymptome und Reduktion der bronchialen Hyperreaktivität und eine Reduktion durch Entzündung hervorgerufener fibroproliferativer Prozesse.

Nach heutigem Verständnis diffundieren Kortikosteroide passiv durch die Zellmembran und binden im Zytoplasma an den Glukokortikoidrezeptor [5]. Im Sinne eines Transkriptionsfaktors wird nach Diffusion des Steroid-Rezeptor-Komplexes in den Zellkern die Transkription von anti-inflammatorischen Genen stimuliert und die der inflammatorischen Gene reduziert. Hierdurch wirken Glukokortikoide entweder direkt auf die Zielzelle oder indirekt durch die Modifikation der Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren einer sekundären Zelle. So werden durch Glukokortikoide vermehrt β_2 -Adrenorezeptoren gebildet und anti-inflammatorische Zytokine wie IL-10 synthetisiert. Gleichsam wird die Transkription von proinflammatorischen Proteinen wie TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 und IL-11 reduziert. Die Zahl der Mastzellen und Eosinophilen und die Aktivität von T-Lymphozyten wird reduziert [5–6].

ICS sollen lokal, topisch wirken. Systemische Effekte wie die Suppression der HHN-Achse oder die Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit sollen vermieden werden. Die systemische Bioverfügbarkeit eines ICS ist von der oral-intestinalen und pulmonalen Absorption und dem anschließenden Metabolismus der Sub-

stanz abhängig. Da alle ICS über den gleichen Rezeptor ihre Wirkung entfalten, ist der Effekt jeder Substanz bei äquipotenter Konzentration am Rezeptor identisch.

Der größte Teil der inhalierten Dosis wird im Oropharynx deponiert und verschluckt. Somit hängt die orale Bioverfügbarkeit von der intestinalen Absorption bzw. der Inaktivierung durch den hepatischen first-pass Metabolismus ab. Beclometasondipropionat und Budesonid werden resorbiert und unterliegen einer first-pass Inaktivierung von 80 bzw. 89 Prozent [7]. Dadurch haben beide Substanzen einen systemischen Effekt durch die Resorption im Magen-Darmtrakt. Beclometason-17,21-dipropionat muss als Prodrug in der Lunge durch Esterasen zunächst in Beclometason-17-monopropionat aktiviert werden. Dieses hat eine Bioverfügbarkeit durch pulmonale und orale Resorption von bis zu 62 Prozent zur Folge [8]. Als weiterer Metabolit entsteht Beclometason. Die relative Affinität von Beclometason-17-monopropionat zum Glukokortikoidrezeptor ist um den Faktor 20 höher als die von Beclometason-17,21-dipropionat und Beclometason. Im Gegensatz hierzu haben Fluticason, Mometason und Ciclesonid weniger als 1 Prozent orale Bioverfügbar-

keit, so dass die systemische Wirksamkeit durch die pulmonale Resorption bedingt ist [9]. Fluticason wird durch den first-pass Metabolismus inaktiviert [10], Mometason wird intestinal nicht resorbiert [11]. Ciclesonid muss ähnlich wie Beclomethasondipropionat zunächst durch Esterasen aktiviert werden, wobei die aktive Form keine relevante orale Bioverfügbarkeit [12]. Ciclesonid selbst hat keine glukokortikoide Aktivität, wodurch die Wahrscheinlichkeit lokal oraler Nebenwirkungen (Laryngitis, Pharyngitis, Candidiasis) geringer ist [13].

Für die erwünschte pulmonale Wirkung und die nicht erwünschte systemische Wirkung ist neben der Absorption die Elimination des Pharmakons (Clearance) der entscheidende Faktor. Die Clearance wird beeinflusst von der Verteilung des ICS und der Halbwertszeit, welche unter anderem wiederum abhängig ist von der Bindung an Lipide oder der Interaktion mit Proteinen. Fluticason und Mometason sind z. B. sehr lipophil, wodurch das Verteilungsvolumen relativ höher ist und sich die Eliminationshalbwertszeit verlängert [9]. Dieser Umstand kann für die größere Rate an systemischen Effekten bei der Anwendung von Fluticason und Mometason verantwortlich sein [14–15]. Ciclesonid hingegen zeichnet sich durch eine hohe Proteinbindung aus, wodurch selbst bei pulmonaler Absorption weniger als 1 Prozent der aktiven Substanz systemisch wirksam werden kann [16–17]. Absorption und Clearance der ICS sind ebenso vom Schweregrad der Asthmaerkrankung abhängig. So wurde beobachtet, dass die systemischen Effekte von Fluticason bei Asthmapatienten wesentlich geringer waren als bei gesunden Freiwilligen [14].



Die Inhalation von Kortikosteroiden ist zentraler Bestandteil der Therapie von Asthma bronchiale im Kindesalter. Bild: PARI GmbH

Hingegen war die systemische Wirkung von Budesonid bei Asthmatikern und Gesunden vergleichbar [15]. Diese Effekte erschweren die Vergleichbarkeit verschiedener ICS in Studien erheblich.

Neben der Pharmakokinetik einer Substanz ist die Applikationsmethode wahrscheinlich der wichtigste Einflussfaktor, da sie die Menge des ICS, welche in den Lungen deponiert wird und welche verschluckt wird bestimmt. So kann die Lungendosis durch die Verwendung eines Spacers um 50 bis 100 Prozent erhöht werden [18–20]. Generell sollte daher für kleinere Kinder bis fünf Jahre ein Dosieraerosol mit Spacer verwendet werden und Pulverinhalatoren erst ab fünf bis acht Jahren benutzt werden. Weiter ist die Lungendosis individuell von der Vertrautheit mit dem Applikator und der individuellen Fähigkeit ausreichende Inspirationsflüsse zu generieren abhängig.

2. Nebenwirkungen der inhalativen Kortikosteroide

2.1 Topische Nebenwirkungen

Dysphonie und orale Candidiasis

Dysphonie und Mundsoor wurden wiederholt als lokales Problem der ICS Therapie bei Erwachsenen beschrieben [21]. Dabei liegt die Rate für Dysphonie bei der Anwendung von Beclometason und Budesonid bei ca. 30 Prozent, wohingegen sie bei der Anwendung von Fluticason sogar darüber liegen soll [22–24]. Systematische Übersichtsarbeiten zeigten jedoch, dass dieses Problem bei Kindern sehr selten beobachtet wird [2, 25–26]. Die Gründe hierfür sind unklar. Wahrscheinlich ist eine Ursache die bei Kindern häufigere Verwendung von Spacern bei der Inhalation, wodurch die orale Deposition des

ICS vermindert wird [27].

Zahngesundheit

Kinder mit Asthma bronchiale zeigen sowohl für das Wechselgebiss als auch für die permanenten Zähne eine höhere Rate an Karies als gesunde Kinder [28–29]. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang zu einem gastro-ösophagealen Reflux, der bei Asthmatikern häufiger sein soll [28]. Ebenso denkbar ist ein Zusammenhang zum pH der Asthmedikation. Viele der gebräuchlichen Bronchodilatoren und ICS haben als Pulverinhalatoren einen pH < 5,5, der die Zahnschmelze schädigen kann [30]. Hingegen weisen die gängigen Aerosole einen pH zwischen 7 und 9 auf, so dass keine Beeinträchtigung der Zahngesundheit zu erwarten ist.

2.2 Systemische Nebenwirkungen

Nebennierenrinde

Die Suppression der HNN-Achse mit dem Risiko einer folgenden Nebennierenkrise ist die schwerwiegendste Nebenwirkung einer Therapie mit Glukokortikoiden. Glukokortikoide führen über den physiologischen Rückkopplungskreislauf zu einer Hemmung der CRH und ACTH Sekretion in Hypothalamus und Hypophyse und somit zu einer Suppression der Nebennierenrindenfunktion. Dieser Effekt ist für die Anwendung oraler Steroide lange bekannt [31]. Gleichsam ist die Suppression der HNN Achse durch ICS auch bei niedrigen bis mittleren Dosierungen nachweisbar [32]. Der Effekt von externen Glukokortikoiden kann durch verschiedene Testmethoden gemessen werden, die jedoch alle jeweils spezifische Begrenzungen im Hinblick auf

die Sensitivität und/oder Spezifität aufweisen.

Klinische Zeichen einer iatrogenen Nebennierenrindensuppression wie eine offensichtliche Wachstumsverzögerung, Wachstumsstillstand oder ein cushingoider Habitus sind eher die Ausnahme [33–35]. Somit bedarf es im Zweifel einer Labormethode zur Sicherung der Suppression der HHN-Achse. Als einfache Screeningmethode ist die Bestimmung eines morgendlichen Cortisols in Serum/Plasma sinnvoll. Allerdings erlaubt nur ein hoch normaler Cortisolwert ($> 150 \text{ ng/ml}$) den sicheren Ausschluss einer Nebenniereninsuffizienz, so dass diese Bestimmung häufig keine definitive Aussage erlauben wird [36]. Die Bestimmung des freien Cortisols in 24-h-Sammelurin hat ebenfalls nur eine eingeschränkte Sensitivität und ist im ambulanten Bereich vor allem bei kleinen Kindern nur bedingt durchführbar [37].

Als Goldstandard zur Überprüfung der Nebennierenrindenfunktion wird der Insulin-Hypoglykämietest angesehen [31]. Allerdings ist zur Durchführung dieses Tests eine entsprechende Erfahrung notwendig, da er potentiell lebensbedrohliche Komplikationen verursachen kann [38–39]. Der relativ nebenwirkungsarme Metyrapontest bedarf einer stationären Überwachung und ist daher nicht generell praktikabel. Weiter ist die intestinale Resorption von Metyrapon sehr variabel und standardisierte cut-offs zum Nachweis einer Nebenniereninsuffizienz bei Kindern unterschiedlichen Alters liegen nicht vor. Im Zweifel sollte daher auf einen ACTH Stimulationstest zurückgegriffen werden, für den es Standards für die Verwendung von $250 \mu\text{g}$ (high dose) und $1 \mu\text{g}$ (low dose) ACTH gibt. Dabei

hat der low dose ACTH Test die höhere Sensitivität, so dass er bevorzugt verwendet werden sollte [40–41].

Die meisten Studien benutzen eine früh morgendliche Messung von Cortisol im Blut, um die Nebennierenfunktion zu beurteilen. Eine Suppression der Nebennierenfunktion war so nur bei hohen Dosierungen der ICS zu erkennen [42–47]. Lipworth et al. folgerten, dass vor allem ICS Dosierungen $> 1500 \mu\text{g/Tag}$ Budesonidäquivalent (Fluticason $750 \mu\text{g/Tag}$) zu einer Nebenniereninsuffizienz führen, wobei sich eine hohe individuelle Variabilität zeigt [48]. Diese Studien wurden an gesunden und asthmakranken Erwachsenen durchgeführt und sind somit nur bedingt auf Kinder übertragbar.

Kannisto et al. untersuchten in einer randomisierten Studie an 75 Kindern mit neu diagnostiziertem Asthma die Effekte von Fluticason und Budesonid im Vergleich zu Cromonen [49]. Fluticason wurde in einer Dosis von $500 \mu\text{g/Tag}$ für zwei Monate gegeben. Es folgte die Gabe von $200 \mu\text{g/Tag}$ für zwei Monate gefolgt von einer Dauertherapie mit gleicher Dosis oder einem Wechsel auf eine Therapie mit Cromonen ($n=30$). Der zweite Therapiearm erhielt $800 \mu\text{g/Tag}$ Budesonid über zwei Monate, gefolgt von $400 \mu\text{g/Tag}$ über zwei Monate, gefolgt von einer unveränderten Dauertherapie oder dem Wechsel zu Cromonen ($n=30$). Eine dritte Gruppe erhielt über vier Monate Cromone und konnte dann auf ein ICS wechseln ($n=15$). Zu Beginn der Medikation und nach zwei, vier und sechs sechs Monaten wurde ein low dose ACTH Stimulationstest durchgeführt. Nach zwei Monaten zeigten 23 Prozent der mit ICS behandelten Kinder eine Suppression der

Nebennierenrinde ohne Unterschied zwischen der Fluticason und Budesonid-Gruppe. Das Ergebnis war unverändert nach vier Monaten, allerdings mit einer signifikant größeren Rate an HHN Suppression in der Budesonidgruppe. Nach sechs Monaten waren immer noch 14 Prozent der ICS-behandelten Kinder supprimiert. Alle Kinder unter Cromontherapie, incl. derer die zuvor ICS erhielten zeigten jedoch eine ausreichende Nebennierenrindenfunktion, woraus sich ableiten lässt, dass die hormonell fassbare Nebennierenrindensuppression innerhalb von zwei Monaten regredient ist. In der Australischen Studie von Fitzgerald et al. wurde der Effekt von Fluticason gegenüber Beclometason getestet [50]. Es wurden 34 Kinder mit einer Hochdosistherapie von Fluticason ($750 \mu\text{g/Tag}$ über zwölf Wochen) bzw. Beclometason ($1.500 \mu\text{g/Tag}$ über zwölf Wochen) in einem cross-over Design untersucht. Während im 24-h-Urin keine Unterschiede der Cortisolausscheidung detektiert werden konnten, fand sich bei 60 Prozent der Kinder eine Suppression im low dose ACTH Test unabhängig von dem verwendeten ICS. Somit verursachen äquipotente Dosierungen von ICS ein gleiches Maß von Nebennieren-suppression. Ein systematischer Review von Zöllner ergab sogar ein absolutes Risiko von 100 Prozent für eine Nebennieren-suppression bei der Inhalation von Beclometasondipropionat ab einer Dosis von $250 \mu\text{g/m}^2/\text{Tag}$ und einer Anwendungsdauer von sechs Monaten [51]. Nach aktuellen Daten der gleichen Gruppe scheint vor allem die parallele Anwendung von ICS und Beclomethason nasal ein weiterer Risikofaktor für die Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion zu sein [52].

Bei der Anwendung von Ciclesonid sind bisher keine Beeinträchtigungen der Nebennierenfunktion beschrieben worden, wobei bei Kindern bisher nur morgendliche Cortisolmessungen durchgeführt wurden [53–54]. Bei Erwachsenen konnte hingegen auch im low dose ACTH Test eine fehlende Suppression der HHN Achse nach 30 Tagen Therapie gezeigt werden [55], was einen wesentlichen Unterschied zu den anderen verfügbaren ICS darstellt.

Auch wenn also mit sensitiven Methoden Beeinträchtigungen der Nebennierenfunktion durch die Applikation von ICS detektiert werden können, bleibt die klinische Relevanz unklar. Die Rate der berichteten Komplikationen durch eine klinisch relevante Nebennierenkrise ist weitaus geringer als die Rate der biochemisch nachweisbaren Nebennierenrindensuppression. Es gibt ca. 50 Fallberichte von akuten Addison-Krisen unter der Anwendung von ICS [56]. Bei den geschilderten Fällen handelt es sich sowohl um Patienten die eine Hochdosistherapie erhielten als auch um Kinder die eine mittlere ICS Dosis erhielten [33, 57]. Sowohl für Budesonid als auch für Fluticason wurden Fälle mit ICS induzierter Addison-Krise geschildert [35, 58–59]. Meistens kommt es durch ein plötzliches Therapieende oder interkurrente Erkrankungen zur Auslösung der Krise, die sich klinisch vor allem in Hypoglykämien und Krampfanfällen äußert. Nur bei einem kleineren Anteil lagen klinische Zeichen einer systemischen Glukokortikoidwirkung wie eine Störung des Längenwachstums oder ein cushingoider Habitus im Vorfeld vor [34, 60].

Die akute Nebennierenkrise

**Das Leben ist ein bisschen einfacher,
wenn man seinen FeNO-Wert im Griff hat!**

Fragen Sie Ihren Lungenfacharzt nach der FeNO-Messung. Damit können Sie die Asthma-Kontrolle – und das Leben – ein bisschen einfacher machen.



NIOX[®]

KNOWLEDGE IN EVERY BREATH

kann also ohne Vorboten entstehen und Eltern von Kindern sollten auf dieses Risiko hingewiesen werden. Eine routinemäßige Überprüfung der Nebennierenrindenfunktion empfiehlt sich aufgrund der schwer einzuschätzenden klinischen Relevanz nicht. Vielmehr sollten Eltern und Kinder geschult werden, bei klinischer Verschlechterung vor allem bei Erbrechen, Diarrhoe und hohem Fieber frühzeitig ärztliche Hilfe aufzusuchen [58]. Gleichzeitig sollte eine mittel- bis hochdosierte ICS Therapie schrittweise und nicht abrupt reduziert bzw. beendet werden. Bei Verdacht auf eine Nebennierenkrise ist die Messung des Blutzuckers genauso essentiell wie die Bestimmung von Cortisol im Blut. Die Therapie sollte bereits bei Verdacht aus der Applikation von Hydrocortison bestehen, ohne auf die Ergebnisse der Hormonbestimmungen zu warten. Für die Akuttherapie ist eine Dosis von 25 mg Hydrocortison für Säuglinge, 50 mg für Kleinkinder und 100 mg für Schulkinder und Erwachsene i.v. oder i.m. zu empfehlen.

Wachstum

Die Wachstumsgeschwindigkeit variiert während der Kindheit sehr stark. Typischerweise findet sich eine hohe Geschwindigkeit des Körperwachstums im Kleinkindalter, gefolgt von einer Dezeleration während der präpubertären Jahre [61]. Während der Pubertät beschleunigt sich die Wachstumsgeschwindigkeit erneut bis es durch den Verschluss der Epiphysenfugen in der Adoleszenz dann zum Wachstumsstopp kommt. Das Wachstum zeigt weiterhin individuelle Phasen von Aufholwachstum und Wachstumsverlangsamung, die genetisch programmiert sein können (z. B. im

Rahmen einer konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät) oder auch durch interkurrente Erkrankungen (Zöliakie, Niereninsuffizienz, Asthma etc.) verursacht werden können. Eine offensichtliche Schwierigkeit bei der Interpretation von Wachstumsdaten in Studien die Effekte einer ICS-Therapie beurteilen wollen ist, dass das mittlere Alter der beobachteten Kinder häufig in der Phase der natürlichen präpubertären Wachstumsdezeleration liegt, wodurch die Größe des ICS-Effektes naturgemäß gering ist bzw. abnehmende Wachstumsraten auch fälschlicherweise ursächlich der ICS-Therapie zugeordnet werden.

Nach heutigem Verständnis sind die negativen Einflüsse der ICS auf das Wachstum durch eine Suppression der Wachstumshormonsekretion und der zirkulierenden insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (insb. IGF-1) begründet [62]. Gleichsam können Glukokortikoide direkt inhibierend auf Teilung und Differenzierung der Chondrozyten der Wachstumsfuge wirken [63]. Ein unbehandeltes Asthma bronchiale führt allerdings selbst in Abhängigkeit des Schweregrades direkt zu einer Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit [64–65]. Genauso verzögert ein nicht kontrolliertes Asthma bronchiale den Beginn und die Geschwindigkeit der Pubertät und hierüber den pubertären Wachstumsschub [66]. Die Effekte der ICS Therapie sind daher nicht einfach zu erfassen. Erste Hinweise auf eine Beeinflussung des Wachstums durch ICS ergaben sich aus der Auswertung retrospektiver Daten [67]. Spätere prospektive Studien konnten eine Wachstumsverzögerung bei Asthma unter ICS-Therapie nachweisen [67], wo-

bei Daten zur Endgröße jedoch lange fehlten.

Eine Methode zur kurzfristigen Wachstumsbeurteilung ist die Knemometrie. Hierbei werden Veränderungen der unteren Beinlänge im Millimeterbereich gemessen. Hierdurch kann Wachstum in kurzen Perioden von Wochen beobachtet werden. Dieses Kurzzeitwachstum ist normalerweise kein konstanter Prozess, sondern läuft in Phasen unterschiedlicher Geschwindigkeit mit sogenannten „mini growth spurts“ ab, was Vorhersagen bzgl. des langfristigen Körperwachstums unmöglich macht [68–69]. Die Knemometrie erlaubt jedoch die Beobachtung des Kollagenumsatzes an den Wachstumsfugen. Die Ergebnisse der in den späten 90er Jahren durchgeführten Studien ergaben einen negativen Einfluss der ICS auf die Knemometrieraten. Dabei zeigten Arbeiten eine dosisabhängige Suppression durch Beclometason, Budesonid und Fluticason [44, 70–73]. Ab einer mittleren Dosierung von 400 µg/Tag Budesonid oder Fluticason kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Kurzzeit-Wachstumsgeschwindigkeit [73–74], was aufgrund der unterschiedlichen oralen Bioverfügbarkeit der Substanzen nur über die pulmonale Resorption und dadurch bedingt systemische Effekte zu erklären ist.

Die Beobachtung des Längenwachstums anhand von Messungen am Stadiometer erlaubt die Beobachtung von mittel- und langfristigen Einflüssen durch ICS über ein oder mehrere Jahr(e). Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Applikation von Beclometason zu einer Verminderung der Wachstumsrate führt [75–77]. In der Metaanalyse von Sharek et al. von vier Studien bei denen Kinder

Beclometason in einer Dosis von 328–440 µg/Tag erhielten zeigte sich eine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit über ein Jahr von 1,51 cm (95 % CI 1.15–1.87) [75]. Eine weitere Metaanalyse konnte mit einem Verlust von 1,54 cm/Jahr bei der Anwendung von 400 µg/d Beclometason ähnliche Ergebnisse herausarbeiten [76]. Für den Einsatz von Budesonid konnten Studien aus dem Childhood Asthma Management Programm (CAMP) ähnliche Resultate zeigen. Hier verloren Kinder unter der Gabe von 400 µg/Tag Budesonid 1,0 cm/Jahr [78]. Die Anzahl der Studien, die einen möglichen wachstumshemmenden Effekt von Fluticason untersuchen ist deutlich geringer. In einem Vergleich der Gabe von 200 µg/Tag Fluticason mit 200 µg/Tag Beclometason über ein Jahr zeigte sich eine um 0,91 cm (95 % CI 0,63–1,2cm) höhere Wachstumsrate mit Fluticason [79]. Die Gabe von 200 µg/Tag Fluticason an Kleinkinder über ein Jahr zeigte keine Unterschiede des Einjahreswachstum im Vergleich zur Gabe von Cromonen [80]. Im Vergleich von 400 µg/Tag Fluticason zu 800µg/Tag Budesonid zeigte sich eine um 6,2 mm (95 % CI 2,9–9,6 mm) höhere Wachstumsrate für Fluticason über sechs Monate [81]. Bei einer Therapie mit 50 µg/Tag bzw. 100 µg/Tag Fluticason zeigte sich im Vergleich zu Placebo kein Unterschied in der Wachstumsrate [82]. Bei der Anwendung von Ciclesonid bei Vorschul- und Schulkindern zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich zu Placebo bei einer Anwendungsdauer von sechs bzw. zwölf Monaten unabhängig von der Dosierung über einen Bereich von 40–160 µg/Tag [53–54]. Das Längenwachstum über

sechs bis zwölf Monate nach Beginn einer ICS Therapie beschreibt nicht notwendigerweise den langfristigen Verlauf, der nur durch die Analysen der Erwachsenenengrößen beschrieben werden kann. Die aktuelle Analyse der Erwachsenenengröße aus dem CAMP Studienkollektiv zeigte eine Persistenz des im ersten Therapiejahr erworbenen Verlustes von 1,2 cm (95 % CI -1.9 – -0.5), der sich signifikant von der nicht mit ICS behandelten Kontrollgruppe unterscheidet [83]. Eine europäische Studie hingegen konnte keine Unterschiede zwischen Budesonid behandelten und unbehandelten bzw. den Geschwistern der behandelten Probanden detektieren [84]. Hieraus lässt sich ableiten, dass ein möglicher Höhenverlust im ersten Therapiejahr möglicherweise persistiert, aber nicht zunimmt. Bei intrafamiliärem Vergleich als Referenz liegt für die Therapie mit Budesonid möglicherweise nicht einmal ein Unterschied vor. Ob diese Effekte dosisabhängig sind, ist bisher nicht untersucht. Bei jeder Betrachtung des Wachstums unter ICS-Therapie muss die Adhärenz zur Therapie berücksichtigt werden. Möglicherweise verursacht eine gute Adhärenz zur Therapie im ersten Jahr die Wachstumsverlangsamung. Eine dann abnehmende Compliance bzw. Therapieadhärenz könnte die geringen bzw. fehlenden Langzeiteinflüsse der Therapien erklären, da einfach kumulativ weniger ICS-Dosis appliziert wird [78,84-85]. Alternativ könnte es eine Adaptation an die Steroidtherapie geben, die weitere Höhenverluste über die Zeit kompensieren kann. Sicherlich ist vor allem bei hoch dosierten ICS-Therapien eine kritische Wertung des Wachstumsverlaufes von großer Bedeutung.

Knochen

Die Mineralisation des kindlichen Knochens läuft in drei Phasen ab, die parallel zum Körperwachstum verlaufen. In den ersten drei Lebensjahren wird zügig Knochenmasse aufgebaut. Während der weiteren Kindheit verlangsamt sich dieser Prozess, um während der Pubertät wiederum eine Beschleunigung zu erfahren. Während der Kindheit einwirkende Umweltfaktoren wie Ernährung, Sonnenlichtexposition und Bewegung beeinflussen den Aufbau der Knochenmasse und modulieren möglicherweise lebenslang die Knochengesundheit. Kortikosteroide unterbrechen den normalen Knochenstoffwechsel und führen bei langfristiger Anwendung zur Osteoporose. Glukokortikoide reduzieren die Knochenneubildung und verstärken die Knochenresorption über ihre direkten Effekte auf Osteoblasten und Osteoklasten. Weiterhin führen sie zur Hypercalciurie und verminderten Resorption von Vitamin D im Magen-Darmtrakt, wodurch sich die Gesamtspeichermasse von Calcium vermindert und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus entstehen kann [3, 86]. Somit ist es prinzipiell möglich, dass durch den Einsatz von ICS die Knochenmineralisierung negativ beeinflusst wird und hierdurch langfristig eine Osteoporose entstehen könnte. Ein Problem bei der Untersuchung der Effekte von ICS auf die Knochendichte (bone mineral density = BMD) besteht in der Schwierigkeit diese bei Kindern exakt zu bestimmen. Die am häufigsten verwendete Methode ist die Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA). Die DEXA liefert keine Informationen über die dreidimensionale Geometrie des Knochens

und somit keine Dichtewerte im physikalischen Sinne sondern eine flächenprojizierte Masse (mg/cm^2), die auch als Flächendichte (areal BMD = aBMD) bezeichnet wird. Die aBMD ist sehr stark vom Wachstum abhängig und kann nicht zwischen Veränderungen der Knochendichte und der Größe des Knochens unterscheiden [87–88]. Somit müssen Ergebnisse von DEXA Messungen immer mit körperhöhen-spezifischen Normalwerten verglichen werden. DEXA misst immer die Masse des gesamten Knochens und liefert keine isolierten Messungen des trabekulären Knochens, welcher am ehesten negativ durch Kortikosteroide beeinflusst wird. Als zweite Methode den Mineralgehalt des Knochens zu bestimmen, steht die volumetrische Knochendichtemessung (volumetric BMD = vBMD) mit quantitativer Computertomografie (QCT) zur Verfügung. Diese Methode kann kortikalen von trabekulärem Knochen unterscheiden. Somit bleibt die vBMD von Alter und Größe weitestgehend unbeeinflusst [89]. Die periphere QCT (pQCT) bestimmt eine vBMD an peripheren Knochen wie z.B. dem Unterarm. Diese Methode hat eine höhere Präzision, eine sehr geringe Strahlenbelastung und es stehen exzellente Normwerte zur Verfügung [90]. Diese Methode wurde für diese Frage bei Kindern jedoch noch nicht eingesetzt. Verschiedene Studien haben versucht den Einfluss von ICS auf den Knochenstoffwechsel durch biochemische Parameter des Knochenumsatzes zu beschreiben [22, 91–92]. Der Knochenstoffwechsel lässt sich z.B. durch Hydroxyprolin, Kreatinin, Calcium und Kreatininquotienten im Urin oder durch Osteocalcin und alkalische Phos-

phatase im Serum beschreiben. Diese Parameter werden jedoch durch eine Reihe von Variablen wie z.B. kurzfristige körperliche Beanspruchung, aktuelle Wachstumsgeschwindigkeit und interkurrente Erkrankungen beeinflusst, die sie schwer kontrollierbar machen. Letztlich ist der Zusammenhang dieser Parameter mit einem möglichen Osteoporoserisiko nicht klar zu beschreiben [68], was die Beurteilung von Studien, die diese Parameter gemessen haben erschwert.

Bei Erwachsenen mit Asthma ist eine dosisabhängige Abnahme der BMD für die Anwendung von ICS beschrieben [93–94]. Die pädiatrische Literatur hingegen ist nicht sehr umfangreich. In einer Studie wurden 20 präpubertäre Kinder mit ICS Therapie mittels vBMD untersucht [64]. Sie wurden mit Beclometason und Budesonid in Dosen $> 400 \mu\text{g}/\text{Tag}$ oder mit Fluticasonpropionat in Dosierungen $> 200 \mu\text{g}/\text{Tag}$ für mindestens ein Jahr behandelt. In allen Gruppen fanden sich normale, vergleichbare Werte der vBMD. In einer Gruppe von 14 Kindern, die mit Beclometason in einer Dosis von $300\text{--}400 \mu\text{g}/\text{Tag}$ behandelt wurden, wurde die Knochendichte (aBMD) mittels DEXA wiederholt im Abstand von sechs Monaten gemessen [95]. Es konnten keine Unterschiede zwischen den behandelten Kindern und alterskorrelierten Kontrollen detektiert werden. In einer umfangreicheren Studie wurde die Knochendichte (aBMD) bei 67 Kindern untersucht, die Fluticasonpropionat, Budesonid oder Beclometason erhielten [96]. Die Kinder wurden entsprechend der Dosierung in vier Gruppen eingeteilt (keine Therapie, mittlere Dosierung $400\text{--}800 \mu\text{g}/\text{Tag}$, hohe Dosierung $> 800 \mu\text{g}/\text{Tag}$, hohe Dosierung $> 800 \mu\text{g}/\text{Tag}$

+ orale Steroide). In der Auswertung zeigte sich eine signifikant geringere aBMD in der Gruppe, die orale Steroide erhalten hat. Die anderen Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Bei einem Vergleich von Fluticasonpropionat (200 µg/Tag) mit Beclomethason (400 µg/Tag) bei 23 Kindern nach 20 Monaten Therapie konnten keine Unterschiede der Knochendichte detektiert werden [97]. Roux et al. fanden keine Unterschiede der aBMD Zunahme über 24 Wochen beim Einsatz von 200 µg/Tag Fluticasonpropionat bzw. Nedocromil [98]. Gleichsam finden sich keine Unterschiede der BMD wenn Kinder mit einer Therapie mit Fluticasonpropionat mit gesunden Kontrollen verglichen werden [92]. In der CAMP Studie (Budesonid versus Nedocromil) findet sich eine signifikant geringere aBMD bei den Probanden, die mehr als fünf Therapiephasen mit oralen Steroiden erhielten [99]. Für den Einsatz von ICS zeigt sich bei Mädchen kein Unterschied der aBMD. Bei Jungen zeigte sich nur für diejenigen, die weniger als 438 mg Kumulativdosis Budesonid erhielten eine diskrete Abnahme der aBMD, jedoch nicht bei denen, die intensiver behandelt wurden (>438 mg). Somit sind die Ergebnisse dieser Studie bzgl. des Effektes auf den Knochen kritisch zu betrachten. Wie zu erwarten zeigte sich in einer Subgruppenanalyse der CAMP Studie, dass bei einem bestehenden Vitamin-D-Mangel und dem Einsatz von ICS und oralen Steroiden die BMD deutlich weniger zunimmt [100]. Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D sollte daher bei allen Patienten die Glukokortikoide in jedweder Form erhalten gewährleistet werden. Ein sicherer Zusammenhang zwischen einer

unzureichenden Knochenmasse und ICS kann bisher nicht belegt werden.

Eine verminderte Mineralisierung des Knochens kann zu einem erhöhten Risiko an Frakturen führen. In einer großen epidemiologischen Studie aus England wurde die Inzidenz von Frakturen bei Erwachsenen, die ICS benutzten untersucht [101]. Als Kontrollen dienten zum einen eine Gruppe von Gesunden und eine Gruppe von Patienten, die nur Betamimetika benutzten. In der ICS Gruppe war das relative Risiko nicht-vertebraler bzw. vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen 1,15-fach, 1,51-fach bzw. 1,22-fach erhöht gegenüber den Gesunden. Interessanterweise gab es keine Unterschiede zwischen den Asthmatikern mit und ohne ICS-Therapie. Ebenso fanden sich keine Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Steroiden (Fluticasonpropionat, Beclomethason, Budesonid). Die Autoren folgern, dass eine ICS-Therapie ein Risiko für Frakturen bei Erwachsenen darstellt, jedoch vor allem die Asthmaerkrankung selbst ein Risiko ist. Eine Australische Studie untersuchte generelle klinische Risikofaktoren für Frakturen im Kindesalter [102]. Von 324 Kindern hatten 32 eine Fraktur bis zum Alter von acht Jahren erlitten. Die betroffenen Kinder waren älter, wurden seltener gestillt, machten mehr Sport und benutzen häufiger ICS als die Kinder ohne Frakturen. Während 19 von 32 Kindern mit Frakturen ICS benutzten, waren es nur neun von 292 Kindern ohne Fraktur bis zum achten Geburtstag. Unterschiede der BMD konnten nicht detektiert werden. Somit gibt es hiernach eine Assoziation zwischen dem Einsatz von ICS bei Kindern und Frakturen, die von der BMD unabhängig zu sein

scheint. Die CAMP Studie zeigte jedoch keine Unterschiede der Frakturnrate beim Einsatz von ICS bzw. Cromonen [99]. Insgesamt scheint ein Zusammenhang zwischen Frakturen und ICS Therapie im Kindesalter somit minimal zu sein.

Augen

Bisher gab es keine Berichte über Katarakte bei Kindern, die nur mit ICS behandelt wurden. Ein Kind der CAMP Studie zeigte eine posteriore subcapsuläre Katarakt fünf Monate nach Einschluss in die Studie. Das Kind erhielt im Vorfeld hohe Dosen Budenosid, Beclomethason, orale und intranasale Glukokortikoide [78]. Somit scheint es kein bedeutendes Risiko für die Entwicklung von Katarakten durch den alleinigen Einsatz von ICS bei Kindern zu geben. Einschränkend muss erwähnt werden, dass fast alle Studien die diesen Parameter erfassen einen zu geringen Zeitraum umfassen, um die Risikowahrscheinlichkeit sicher bestimmen zu können.

In zwei Studien wurde der Augeninnendruck gemessen und es wurden keine Veränderungen bei ICS Therapie registriert [103–104]. Diese Studien können aufgrund ihres Umfangs und der Dauer jedoch die Entwicklung von Steigerungen des Augeninnendrucks nicht sicher ausschließen. Solche Veränderungen scheinen aber sehr selten zu sein.

3. Schlussfolgerungen

ICS sind ein essenzieller Bestandteil der Therapie des Asthma bronchiale bei Kindern. Aus den Erfahrungen mit der systemischen Glukokortikoidtherapie ergeben sich jedoch Bedenken bezüglich möglicher Nebenwirkungen der inhalativen Thera-

pie. Eine eingehende Betrachtung der vorhandenen Studien und Beobachtungen erlaubt heute folgende Einschätzung:

1. Topische Nebenwirkungen wie Soor und Dysphonie sind bei Kindern selten, Karies tritt vor allem bei der Anwendung von Pulverinhalatoren auf. Somit ist die Einhaltung einer guten Oralhygiene und Inhalationstechnik mit folgendem Ausspülen des Mundes und/oder folgender Nahrungsaufnahme wichtig. Die unterschiedlichen inhalativen Steroide zeigen eine ähnliche Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen, woraus sich ableiten lässt, dass diese vor allem durch den pulmonal absorbierten Anteil entstehen. Ob Ciclesonid aufgrund seiner Pharmakokinetik und -dynamik ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zeigt, ist noch nicht ausreichend untersucht. Bisher scheint es jedoch geringe Raten von topischen Nebenwirkungen zu geben, die bei Kindern jedoch ohnehin selten sind.

2. Mit Ausnahme von Ciclesonid führt jedes ICS bei genauer Untersuchung zu einer Suppression der Nebennierenrinde, wobei die klinische Relevanz zurzeit noch fraglich ist. Es wurden Fälle mit akuter Nebenniereninsuffizienz vor allem mit Fluticasonpropionat berichtet. Die Anzahl ist jedoch so gering und das Auftreten einer Insuffizienz so erratisch, dass das generelle Screening auf eine Nebenniereninsuffizienz nicht praktikabel erscheint. Bemerkenswert ist, dass sowohl Kinder unter hochdosierter Therapie als auch unter mittelhoch dosierter Therapie von einer Nebenniereninsuffizienz betroffen sein können. Eine entsprechende Aufmerksamkeit auf Seiten der Behandler und Patienten bzw. deren Eltern ist somit essentiell und sollte Gegenstand der Schulung

und Instruktion sein.

3. Das Längenwachstum erscheint im anerkannten Dosierungsbereich der ICS nur wenig beeinträchtigt. Die Endlängen langfristig mit ICS behandelte Patienten erscheinen, wenn überhaupt, im Mittel nur 1,2 cm gegenüber Kontrollen reduziert. Genauso gibt es nach derzeitiger Datenlage keinen sicheren negativen Effekt auf die Entwicklung der Knochendichte. ICS haben somit ein günstiges Nebenwirkungsprofil und sind in den Händen erfahrener Kinderpneumologen zu Recht die Basis der Asthmatherapie, wo-

bei immer die niedrigste effektive Steroiddosis angewendet werden sollte.

*PD Dr. med. Felix G. Riepe
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Klinik für
Allgemeine Pädiatrie
Arnold-Heller Str. 3, Haus 9
24105 Kiel
E-Mail: friepe@pediatrics.uni-
kiel.de*

*PD Dr. med. Tobias
Ankermann
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus
Kiel, Klinik für Allgemeine
Pädiatrie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 9
24105 Kiel*

E-Mail: ankermann@pediatrics.uni-kiel.de

Literatur bei den Autoren

Neue therapeutische Optionen bei Mukoviszidose

Mirjam Stahl, Marcus A. Mall

Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und Abteilung Translationale Pneumologie, Zentrum für Translationale Lungenforschung

Die Identifikation des CFTR-Gen im Jahr 1989 legte den Grundstein für die Erforschung der molekularen Krankheitsmechanismen und die Entwicklung kausaler Therapien der Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF). Nachdem Untersuchungen zur Gentherapie keinen absehbaren Erfolg brachten, wurden in den letzten Jahren Hochdurchsatzverfahren (High-Throughput Screening) eingesetzt um neue Wirkstoffe zu identifizieren, welche die Funktion des mutierten CFTR-

Proteins pharmakologisch verbessern. Mit Hilfe dieser Strategie ist es gelungen, den CFTR-Verstärker Ivacaftor (VX-770) als erste Mutations-spezifische Therapie für Patienten mit der G551D-CFTR Mutation zu entwickeln und zur Zulassung zu bringen [1, 2].

Grundlagen für die Entwicklung kausaler Therapieansätze

Nach der Identifikation des CFTR-Gens konnte mit Hilfe von

elektrophysiologischen, biochemischen und molekulargenetischen Untersuchungen gezeigt werden, dass das CFTR-Protein im Atemwegsepithel einen cAMP-regulierten Chloridkanal bildet und Mutationen in CFTR zu einer Störung des Salz- und Flüssigkeitstransports an der Atemwegsoberfläche führen. Weiter konnte gezeigt werden, dass die CF-Lungenerkrankung nicht nur durch die häufigste Mutation ($\Delta F508$), sondern durch über 1.800 weitere Mutationen im CFTR-Gen ver-

ursacht werden kann. Abhängig von den spezifischen Mutationen kann die CFTR-Funktion durch sechs unterschiedliche molekulare Mechanismen gestört sein: Störungen auf der Ebene der Proteinbiosynthese (Klasse I, z.B. G542X), der Proteinreifung mit frühzeitiger Degradation (Klasse II, z.B. $\Delta F508$), sowie der Regulation (Klasse III, z.B. G551D), der Chloridleitfähigkeit (Klasse IV) oder der Anzahl der funktionstüchtigen CFTR-Chloridkanäle infolge von Promotor- oder Splicemutati-

onen (Klasse V), oder es findet sich ein beschleunigter Abbau der CFTR-Chloridkanäle an der Zelloberfläche (Klasse VI). Mutationen der Klassen I–III führen in der Regel zu einem kompletten Verlust der CFTR-Funktion und einer klassischen Krankheitsmanifestation mit exokriner Pankreasinsuffizienz (PI), während bei CF-Patienten mit Mutationen der Klassen IV bis VI eine CFTR-Restfunktion vorliegt, die meist mit einer anhaltenden exokrinen Pankreassuffizienz (PS) und einem milderen Krankheitsverlauf einhergehen [3]. Diese Erkenntnisse legten frühzeitig nahe, dass unterschiedliche pharmakologische Strategien erforderlich sind, um diese unterschiedlichen molekularen Krankheitsmechanismen dieser Mutationsklassen erfolgreich zu behandeln.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass in CF-Atemwegen nicht nur ein Defekt der cAMP-abhängigen Chloridsekretion, sondern auch eine gesteigerte Aktivität von epithelialen Natrium-Kanälen (ENaC) vorliegt. Diese Natrium-Kanäle spielen eine Schlüsselrolle bei der Resorption von Kochsalz und Flüssigkeit von der Atemwegsoberfläche. Die verminderte CFTR-vermittelte Flüssigkeitssekretion sowie die gesteigerte ENaC-vermittelte Resorption führen bei CF in der Summe zu einer Dehydratation der Atemwegsoberflächen. Durch eine Reihe von Untersuchungen an Primärzellkulturen von CF-Patienten, einem transgenen Mausmodell mit ENaC-Überexpression in den Atemwegen sowie neuerer biophysikalischer Untersuchungen des Atemwegsoberflächenfilms konnte gezeigt werden, dass die Dehydratation der Atemwegsoberflächen zu einer Kompression der Zilien und zur Mukusadhäsion führt (Abb. 1).

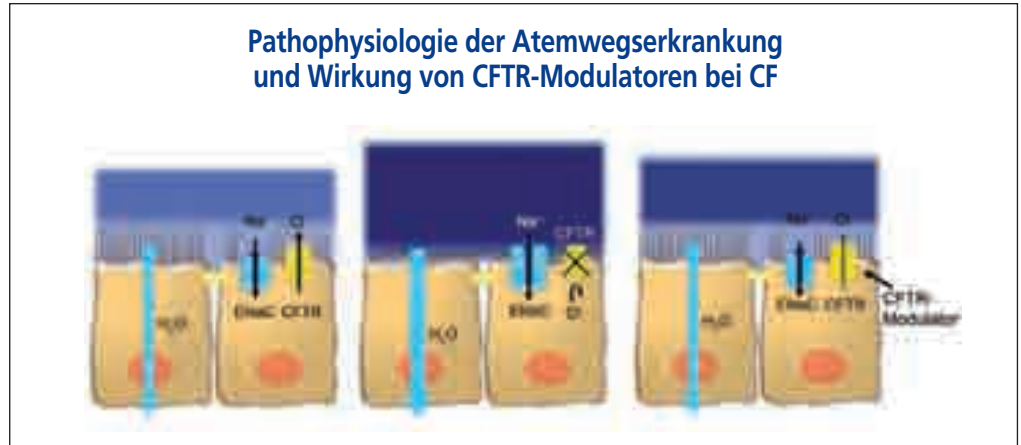


Abb. 1: Beim Gesunden funktioniert CFTR als cAMP-abhängiger Chlorid-Kanal und ist gemeinsam mit dem epithelialen Natrium-Kanal (ENaC) für die Regulation der Befeuchtung der Atemwegsoberflächen verantwortlich (links). Eine adäquate Befeuchtung der Atemwegsoberfläche ist erforderlich für einen effektiven Zilienschlag und eine normale mukoziliäre Clearance. Bei Mukoviszidose kommt es zu einem Defekt der CFTR-vermittelten Chlorid-Sekretion. Dies führt zur einer Volumendepletion des Atemwegsoberflächenfilms und dadurch zu einem Defekt der mukoziliären Clearance und Mukostase (Mitte). CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor (VX-770) stellen die Funktion von CFTR-Mutanten wie G551D wieder her und verbessern dadurch die Befeuchtung und mukoziliäre Funktion in den CF-Atemwegen (rechts).

Dieser Mechanismus führt zu einem Defekt der mukoziliären Clearance (MCC), einer wichtigen Abwehrfunktion der Lunge, mit Mukostase, chronischer Inflammation und Infektion mit CF-typischen Pathogenen und spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CF-Lungenerkrankung [4–6].

Diese Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung konnten in den vergangenen zehn Jahren mit Hilfe von automatisiertem High-Throughput-Screening umfangreicher Wirkstoffbibliotheken in die Entwicklung verschiedener pharmakologischer Strategien

- 1) für eine Mutations-spezifische Verbesserung der CFTR-Funktion sowie
- 2) zur Verbesserung der Befeuchtung der Atemwegsoberflächen durch Hemmung von ENaC oder Aktivierung alternativer Chloridkanäle umgesetzt werden. Die ersten aus dieser Entwicklung hervorgegangenen Wirkstoffe werden derzeit in präklinischen Modellen und klinischen Studien aktiv unter-

sucht, mit Ivacaftor (VX-770) hat ein erster CFTR-Verstärker die Zulassung erhalten (Abb. 1, 2).

Modulation der CFTR-Funktion durch Verstärker und Korrektoren

Im Bereich der CFTR-Modulatoren konnten im Verlauf der letzten Jahre bereits für zwei Substanzen klinische Phase-3-Studien erfolgreich abgeschlossen werden. Bei der ersten Substanz, Ivacaftor (VX-770), handelt es sich um einen oral bioverfügbaren „CFTR-Verstärker“, der die Öffnung von mutierten CFTR-Chlorid-Kanälen verbessert. Grundvoraussetzung für die Wirkung dieser Substanz ist, dass mutiertes CFTR in die Zellmembran eingebaut wird, dort jedoch nicht richtig funktioniert (Mutationen der Klassen III–VI). In kultivierten Atemwegsepithelzellen von CF-Patienten mit der G551D-Mutation, der häufigsten Klasse III-Mutation, führte Ivacaftor (VX-770) zur Aktivierung von ~50 Prozent der Funktion von Wild-

typ-CFTR [1]. In einer Phase-3-Studie wurden CF-Patienten mit der G551D-Mutation über einen Zeitraum von 48 Wochen mit 150 mg Ivacaftor (VX-770) oder Placebo zweimal täglich behandelt. Ivacaftor (VX-770) war gut verträglich und führte zu einer signifikanten Abnahme der Chlorid-Konzentration im Schweiß, einem Indikator für eine Verbesserung der CFTR-Funktion in vivo. Zudem konnte eine rasche und anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁) und eine Abnahme der Exazerbationen beobachtet werden. Auch das mittlere Körpergewicht der Patienten nahm signifikant zu [2]. Basierend auf diesen signifikanten Therapieeffekten und der guten Verträglichkeit wurde Ivacaftor (VX-770) 2012 in den USA und Europa zur Behandlung von CF-Patienten mit der Mutation G551D ab dem Alter von sechs Jahren zugelassen. Damit steht die erste kausale, mutations-spezifische Therapie zur Verfügung, die entsprechend der Allelfrequenz der G551D-Mutation bei ca. 3

Prozent der CF-Patienten eingesetzt werden kann. Interessanterweise konnte in neueren Zellkultorexperimenten gezeigt werden, dass Ivacaftor (VX-770) nicht nur G551D, sondern auch zahlreiche andere, wesentlich seltenere Klasse III-VI Mutationen aktiviert [7]. Wenn diese Ergebnisse bei Patienten mit Klasse-III-VI Mutationen bestätigt werden können, könnte die Zahl der mit Ivacaftor (VX-770) behandelbaren CF-Patienten bereits in naher Zukunft auf 10 bis 20 Prozent aller CF-Patienten steigen (Abb. 2).

Der zweite Wirkstoff, der bisher in einer Phase-3-Studie untersucht wurde, Ataluren (PTC124), wirkt ausschließlich bei Stopp-Mutationen (Klasse I). Bei diesen Mutationen soll Ataluren (PTC124) trotz Vorliegen eines prämaternen Stopp-Codons die Proteinsynthese und damit die Bildung von funktionellen CFTR-Chloridkanälen erlauben. In einem CF-Mausmodell für die Stopp-Mutation G542X konnte gezeigt werden, dass PTC124 über diesen Mechanismus in vivo zur Bildung von funktionsfähigem CFTR führt [8]. In einer klinischen Phase-3-Studie war PTC124 gut verträglich, führte bei CF-Patienten mit Stopp-Mutationen während einer 48-wöchigen Behandlungsdauer jedoch lediglich zu einer geringen Verbesserung der FEV₁ mit Tendenz zu weniger pulmonalen Exazerbationen in der Ataluren-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch zeigte Ataluren (PTC124) im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Chlorid-Sekretion am Nasenepithel oder

die Chloridkonzentration im Schweiß (Abb. 2).

Weiter wurde der erste „CFTR-Korrektor“, VX-809, welcher ebenfalls mit Hilfe des High-Throughput-Screenings identifiziert wurde, in Zellkultorexperimenten sowie in einer Phase-2-Studie an CF-Patienten mit der ΔF508-Mutation untersucht. In Atemwegszellen zeigte die Behandlung mit VX-809 eine gewisse Verbesserung der Reifung und der Funktion von ΔF508-CFTR (~15% der Funktion beim Wildtyp). In der Phase-2-Studie war VX-809 gut verträglich und führte im Vergleich zu Placebo zu einer geringgradigen Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß, hatte jedoch keinen Effekt auf die Lungenfunktion oder die CFTR-vermittelte Chloridsekretion an der Nasenschleimhaut [9]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass

die Effizienz der Korrektur von ΔF508 durch VX-809 zu gering ist und VX-809

1) entweder mit anderen CFTR-Modulatoren kombiniert werden muss, oder

2) noch weitere, potentere CFTR-Korrektoren identifiziert werden müssen, um die kritische Schwelle einer therapeutisch wirksamen Korrektur von ΔF508 zu erreichen. Beide Strategien werden derzeit mit Nachdruck verfolgt und erste Ergebnisse legen nahe, dass die funktionelle Korrektur von ΔF508 durch eine Kombination von VX-809 mit Ivacaftor (VX-770) verbessert werden kann. Parallel wird eine weitere Phase-2-Studie mit einem neuen CFTR-Korrektor, VX-661, in Kombination mit Ivacaftor (VX-770) durchgeführt. Die Idee dahinter: durch den CFTR-Korrektor sollen mehr ΔF508-CFTR-

Moleküle in die Zellmembran eingebaut werden und ihre Funktion durch den CFTR-Verstärker Ivacaftor (VX-770) verbessert werden (Abb. 2).

Strategien zur Verbesserung der Befeuchtung der CF-Atemwege

Um der Dehydratation des Atemwegsoberflächenfilms bei Mukoviszidose entgegenzuwirken und die mukoziliäre Clearance zu verbessern, wird die therapeutische Wirksamkeit von ENaC-Blockern in präklinischen Modellen und klinischen Studien untersucht. Dieser Ansatz der Rehydratation der Atemwegsoberflächen durch Hemmung der Natriumkanäle bleibt trotz der Fortschritte bei den CFTR-Modulatoren interessant, da ENaC-Inhibitoren ebenfalls proximal in der Pathogenesekette eingreifen und bei allen CF-Patienten, unabhängig vom CFTR-Genotyp, eingesetzt werden könnten (Abb. 1). Der klassische ENaC-Inhibitor Amilorid hatte in früheren klinischen Studien ein gutes Sicherheitsprofil, zeigte bei CF-Patienten mit etablierter Lungenerkrankung jedoch keine therapeutische Wirkung. Die fehlende therapeutische Wirkung von inhaliertem Amilorid wurde auf dessen geringe Potenz und kurze Halbwertszeit auf den Atemwegsoberflächen zurückgeführt. Diese Hypothese führte zur Entwicklung neuer hochpotenter und langwirksamer Amilorid-Analoga [10]. In kultivierten Atemwegsepithelien zeigen diese neuen ENaC-Inhibitoren im Vergleich

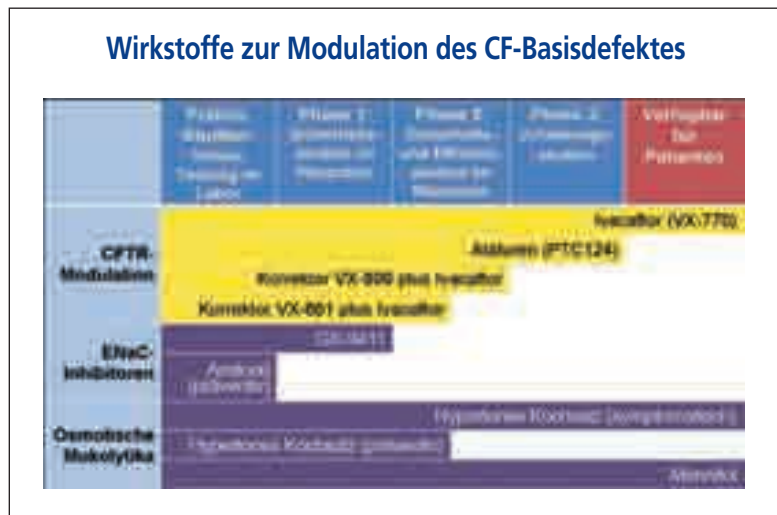


Abb. 2: Der „CFTR-Verstärker“ Ivacaftor (VX-770) verbessert die Funktion von G551D-CFTR sowie anderen CFTR-Mutanten, bei welchen die mutierten CFTR-Chloridkanäle noch eine Restfunktion aufweisen (Klasse III-VI-Mutationen). Die „CFTR-Korrektoren“ VX-809 und VX-601 verbessern die Proteinreifung von ΔF508-CFTR und möglicherweise anderer CFTR-Mutationen mit Proteinreifungsdefekt (Klasse II-Mutationen). PTC124 verbessert die Proteinsynthese von Stoppmutationen im CFTR-Gen (Klasse I-Mutationen). Der erste zugelassene Wirkstoff dieser Gruppe ist seit Sommer 2012 Ivacaftor (VX-770). Wirkstoffe zur Modulation der ENaC-Funktion und Verbesserung der Befeuchtung der Atemwegsoberflächen: Amilorid und das langwirksame und hochpotente Amilorid-Analogon GS9411 führen zu einer direkten Hemmung der ENaC-Kanäle. Hypertones Kochsalz und Mannitol verbessern die Hydratation des Atemwegsoberflächenfilms durch ihre osmotische Aktivität.

zu Amilorid eine bis zu hundertfach höhere Potenz und bis zu fünffach längere Wirkdauer. Der erste inhalative langwirksame ENaC-Blocker, GS9411, sowie weitere Analoga werden derzeit in verschiedenen klinischen Phase-1-Studien und Phase-2-Studien aktiv untersucht (Abb. 2). Parallel zu diesen Entwicklungen ermöglichte die ENaC-überexprimierende Maus als Modell für die CF-Lungenerkrankung, die Wirkung einer präventiven Behandlung mit der Referenzsubstanz Amilorid in vivo zu überprüfen. Diese Untersuchungen zeigten, dass eine präventive Amilorid-Therapie im Mausmodell zu einer signifikanten Reduktion der pulmonalen Mortalität, der Mukusobstruktion und der Atemwegsentzündung führt [11]. Die Ergebnisse dieser präklinischen Studien legen daher nahe, dass eine präventive Inhalationstherapie mit Amilorid insbesondere in Kombination mit einer frühen Diagnosestellung durch das CF-Neugeborenen-screening auch bei CF-Patienten eine effektive Therapie der CF-Lungenerkrankung darstellen könnte. Da für Amilorid, wie für viele andere Medikamente, noch keine toxikologischen Daten für das Säuglingsalter vorliegen, ist die Durchführung aufwendiger präklinischer toxikologischer Untersuchungen für diese Altersgruppe erforderlich, bevor eine präventive klinische Studie durchgeführt werden kann. Um das Potenzial einer präventiven Therapie der CF-Lungenerkrankung in der Zwischenzeit bereits untersuchen

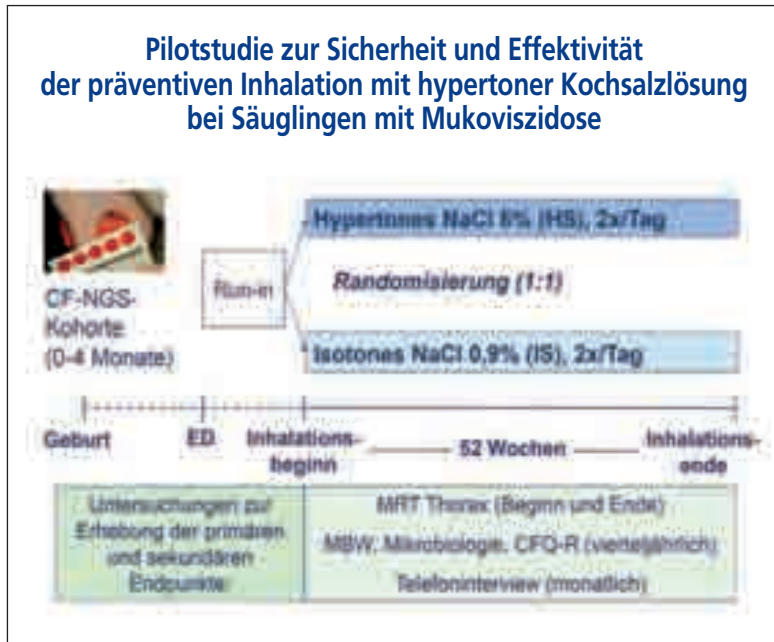


Abb. 3: Säuglinge mit CF, die mittels CF-Neugeborenen-screening oder aus anderen Gründen in den ersten vier Lebensmonaten diagnostiziert werden, können in die Studie eingeschlossen werden. Diese werden in zwei Gruppen randomisiert: Die eine Gruppe inhaliert mit hypertonomem Kochsalz (HS 6%), die andere mit isotonomem Kochsalz (IS 0,9%) zweimal täglich über 52 Wochen. Zu Beginn und als Abschluss wird eine ausführliche Untersuchung inklusive eines MRT des Thorax durchgeführt um strukturelle Lungenveränderungen zu untersuchen. Zusätzlich finden vierteljährlich eine Lungenfunktionsprüfung mittels Gasauswaschverfahren (Multiple Breath Washout) sowie eine Erhebung der Lebensqualität mittels CFQ-R statt. Zur Erhebung der Symptome wird monatlich ein Telefoninterview durchgeführt. Primärer Endpunkt ist die Sicherheit der Inhalation in dieser Altersgruppe, sekundäre Endpunkte untersuchen die therapeutische Wirksamkeit von präventivem HS.

zu können, bietet sich hypertones Kochsalz als osmotisch aktives Mukolytikum an. Hypertones Kochsalz (HS 6%) verbessert durch seine osmotische Wirkung die Befeuchtung der Atemwegsflächen und führt bei Jugendlichen und Erwachsenen mit CF zu einer dosis-abhängigen Verbesserung der mukoziliären Clearance und FEV₁ sowie einer Reduktion der pulmonalen Exazerbationen [12, 13]. Aufgrund des frühen Beginns der klinisch stummen Inflammation sowie der strukturellen Veränderungen in der CF-Lunge [14], stellt sich die wichtige Frage, inwiefern diese Veränderungen durch eine frühzeitige Verbesserung der Befeuchtung der Atemwege günstig beein-

flusst werden können. Um diese Frage zu beantworten, wurde in einem Verbund der CF-Zentren in Heidelberg, Hannover, Gießen und Lübeck im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) eine klinische Phase-2-Studie zur präventiven Wirksamkeit von inhalativem hypertonomem Kochsalz bei Säuglingen mit CF begonnen (NCT01619657 – ClinicalTrials.gov). Diese Studie wird erstmals neben der Sicherheit und Verträglichkeit auch die Wirksamkeit von präventivem HS auf die Lungenfunktion (Multiple Breath Washout zur Bestimmung des Lung Clearance Index) sowie strukturelle Lungenveränderungen (Lungen-MRT) erfassen (Abb. 3).

Die Entdeckung des CFTR-Gens und die Aufklärung der Krankheitsmechanismen der CF-Lungenerkrankung haben nicht nur die Grundlagen für die Entwicklung dieser Strategien zur Pharmakotherapie des CF-Basisdefekts geschaffen, sondern Ärzte und Wissenschaftler dazu motiviert, sich auch intensiv mit der klinischen Forschung und der Klinik der Mukoviszidose zu beschäftigen. So ist es durch die Einrichtung spezialisierter CF-Zentren, die stetige Weiterentwicklung der symptomorientierten CF-Therapie (z. B. inhalative Mukolytika und Antibiotika) und die Entwicklung von Therapie-Standards gelungen, das mittlere Überlebensalter von CF-Patienten in Deutschland auf ca. 40 Jahre anzuheben. Aufgrund der intensiven Anstrengungen neue und effektivere Wirkstoffe zur Korrektur von $\Delta F508$ -CFTR zu identifizieren, bestehen durchaus realistische Aussichten, in den nächsten Jahren eine effektive kausale Therapie für einen Großteil der CF-Patienten zu entwickeln und in die Klinik zu bringen. Ivacaftor (VX-770) ist ein „Proof-of-concept“, dass pharmakologische Aktivierung von mutiertem CFTR möglich ist und hierdurch signifikante therapeutische Effekte erzielt werden können. Die entscheidenden Herausforderungen für die nächsten Jahre bleiben die effektive Korrektur von $\Delta F508$ -CFTR, sowie der optimale Einsatz dieser neuen kausalen Therapieoptionen zur Prävention und Therapie chronischer Lungenschäden.

Prof. Dr. med. Marcus A. Mall
 Mirjam Stahl
 Universitätsklinikum
 Heidelberg, Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und des Mukoviszidose-Zentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
 und Abteilung Translationale Pneumologie, Zentrum für Translationale Lungenforschung
 Im Neuenheimer Feld 430
 69120 Heidelberg
 E-Mail: Marcus.Mall@med.uni-heidelberg.de, Mirjam.Stahl@med.uni-heidelberg.de

Literatur

- [1] Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, Turnbull A, Singh A, Joubran J, Hazlewood A, Zhou J, McCartney J, Arumugam V, Decker C, Yang J, Young C, Olson ER, Wine JJ, Frizzell RA, Ashlock M, Negulescu P. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 18825–18830.
- [2] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663–1672.
- [3] Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, Brandis M, Eichler I, Rocha H, Lopes AI, Barreto C, Ramalho A, Amaral MD, Kunzelmann K, Mall M. CFTR Cl⁻ channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1085–1095.
- [4] Mall M, Boucher RC. Pathogenesis of pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Bush A, Alton E, Davies J, Griesenbach U, and Jaffe A eds. *Cystic fibrosis in the 21st century*. Basel: Karger, 2006: 116–121.
- [5] Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med* 2004; 10: 487–493.
- [6] Button B, Cai LH, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Sheehan JK, Boucher RC, Rubinstein M. A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia. *Science* 2012; 337: 937–941.
- [7] Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP Jr., Urrutia A, Joubran J, Seepersaud S, Sussky K, Hoffman BJ, Van Goor F. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 237–245.
- [8] Du M, Liu X, Welch EM, Hirawat S, Peltz SW, Bedwell DM. PTC124 is an orally bioavailable compound that promotes suppression of the human CFTR-G542X nonsense allele in a CF mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2064–2069.
- [9] Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, Ballmann M, Boyle MP, Bronsveld I, Campbell PW, De Boeck K, Donaldson SH, Dorkin HL, Dunitz JM, Durie PR, Jain M, Leonard A, McCoy KS, Moss RB, Pilewski JM, Rosenbluth DB, Rubenstein RC, Schechter MS, Botfield M, Ordonez CL, Spencer-Green GT, Vernillet L, Wisseh S, Yen K, Konstan MW. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67: 12–18.
- [10] Hirsh AJ, Molino BF, Zhang J, Astakhova N, Geiss WB, Sargent BJ, Swenson BD, Usyatinsky A, Wyle MJ, Boucher RC, Smith RT, Zamurs A, Johnson MR. Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel 2-substituted pyrazinoylguanidine epithelial sodium channel blockers: drugs for cystic fibrosis and chronic bronchitis. *J Med Chem* 2006; 49: 4098–4115.
- [11] Zhou Z, Treis D, Schubert SC, Harm M, Schatterny J, Hirtz S, Duerr J, Boucher RC, Mall MA. Preventive but not late amiloride therapy reduces morbidity and mortality of lung disease in bENaC-overexpressing mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1245–1256.
- [12] Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354: 241–250.
- [13] Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PT. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229–240.
- [14] Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, Stick SM, Robinson PJ, Robertson CF, Ranganathan SC. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 146–152.

Chemisch modifizierte mRNAs zur Behandlung von Lungenerkrankungen

Michael Kormann, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Abt. I), Sektion Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Tübingen

Die Behandlung von Erkrankungen, die durch unzureichend exprimierte oder defekte Proteine verursacht werden, kann entweder durch Verabreichung des funktionell aktiven Proteins oder seiner genetisch codierten Vorläufer, dem entsprechenden Gen (DNA) oder dessen Transkript (messenger RNA (mRNA)) erfolgen. Die therapeutische Verabreichung von Proteinen

in die Lunge ist mit Hürden verbunden, da Proteine häufig bereits metabolisiert werden, bevor sie das Zielgewebe effizient erreichen und in die Zielzellen eindringen können. Alternativ wird im Falle der Gentherapie eine funktionelle Kopie des jeweiligen genetischen Materials in die Zielzellen eingebracht. Trotz der stetigen Weiterentwicklung geeigneter Gentrans-

fer-Vektoren birgt DNA-basierte Gentherapie unvermeidliche Risiken, wie die Gefahr der Genotoxizität durch Integration in das menschliche Genom und unerwünschte Immunreaktionen durch die Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Zudem stellt der Zellkern der Zielzellen eine erhebliche Barriere dar und verringert deutlich die Effizienz des Transfers

von therapeutischer DNA (Abb. 1A). mRNA-basierte Transkripttherapie schließt die therapeutische Lücke zwischen Gen- und Proteintherapie und bietet zwei wesentliche Vorteile: zum einen kann mRNA nicht in das Genom der Zielzellen eingebaut werden, daher werden Insertionsmutagenesen vollständig vermieden. Zum anderen ist mRNA bereits im Zytoplasma aktiv und

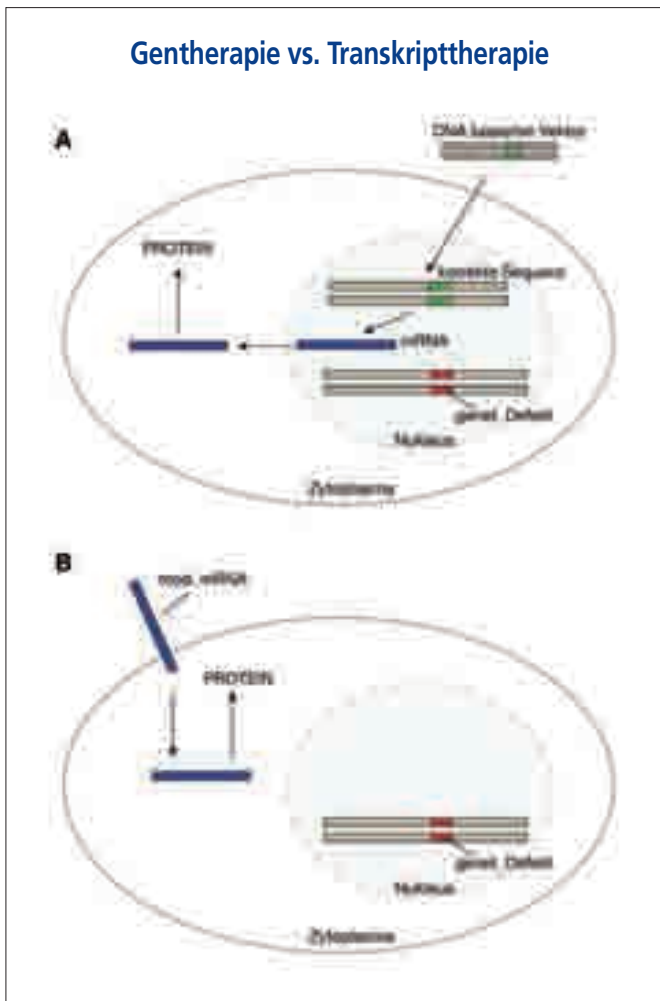


Abb. 1: (A) Ein DNA basierter viraler oder nicht-viraler Vektor befördert das korrekte Gen in den Zellkern. Dort erfolgt die Transkription in mRNA, welche dann im Zytoplasma zu therapeutischem Protein translatiert wird. (B) Transfektion mit mod. mRNA umgeht die Barriere des Zellkerns. Die eingebrachte therapeutische mRNA wird direkt im Zytoplasma in Zielproteine translatiert.

muss daher die Zellkern-Barriere nicht überwinden. Zudem transfiziert sie sehr effizient und langsam oder sich nicht mehr teilende Zellen (Abb. 1B).

Transkripttherapie im Mausmodell für Surfactant-Protein-B-Defizienz

Die Nutzung *in vitro* synthetisierter mRNA als „shuttle“ für therapeutische Transkripte erfordert die Modifikation ihrer Nukleotidstruktur um endo-

gene mRNA nachzuahmen. Dadurch wird die *in vivo* nötige Stabilität erreicht und die Gefahr ungewollter Immunreaktionen vermieden. Bisher wurden zwei Hauptstrategien der chemischen Modifikation von mRNA beschrieben: der vollständige Ersatz von Uridin mit Pseudouridin [1] und der partielle Ersatz von Uridin mit 2-Thiouridin sowie Cytidin mit 5-Methylcytidin [2]. Wir konnten vor kurzem demonstrieren, dass die intratracheale Applikation von dual-modifizierter Surfac-

tant Protein B (SP-B) mRNA in einem transgenen Mausmodell zu therapeutisch wirksamer SP-B Expression und dem Überleben der Mäuse führte [2]. Die Erkrankung der Surfactant-Protein-B-Defizienz kann mit Hilfe eines transgenen SP-B-knock-out-Mausmodells simuliert werden, in welchem die SP-B-Expression von der Gabe von Doxycyclin abhängig ist. Setzt man Doxycyclin im Trinkwasser oder Futter der Tiere ab, exprimieren die Lungen kein SP-B mehr, die Mäuse entwickeln innerhalb kurzer Zeit eine für den Menschen typische Lungensymptomatik und sterben innerhalb von fünf Tagen an Atemstillstand. Die zweimalige Applikation intratracheal versprühter, partiell modifizierter SP-B mRNA führte zu therapeutisch wirksamer SP-B-Expression in der Lunge, schützte die Mäuse vor Atemstillstand und sicherte eine gesunde Lungenhistologie über den gesamten Behandlungszeitraum von vier Wochen.

Breite Anwendungsgebiete modifizierter mRNA bei Lungenerkrankungen

Eine weitere Optimierung der Anwendung von modifizierter mRNA kann den Weg zur Therapie anderer Lungenerkrankungen, wie beispielsweise Mukoviszidose, eröffnen. In diesem Falle könnte sowohl eine entsprechende Transkriptersatztherapie entwickelt werden, welche das in Mukoviszidose-Patienten defekte Protein rekonstituiert, oder bereits etablierte Behandlungen optimiert werden, indem diese pharmakogenetisch speziell auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten werden. Genetische Einflussfaktoren der Erkrankung (sogenannte genetische „mo-

diffier“) wie z.B. die Chemokinrezeptoren CXCR1 und CXCR2, stellen dabei wertvolle Ziele für gentherapeutische Ansätze dar. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass bestimmte CXCR1/CXCR2-Polymorphismen und Haplotypen die Lungenfunktion und antibakterielle Abwehr von Mukoviszidose-Patienten beeinflussen[3]. RNA-Technologie könnte dazu verwendet werden die CXCR1- bzw. CXCR2-Expression bei genetisch gefährdeten Patienten so zu modulieren, dass sie vor einer progressiven Einschränkung der Lungenfunktion geschützt werden. Noch unveröffentlichte Daten deuten außerdem darauf hin, dass die über modifizierte mRNA vermittelte Expression bestimmter Transkriptionsfaktoren therapeutische Wirksamkeit in experimentellen Asthma-Modellen besitzt. Zusammengefasst zeigen unsere Studien das viel versprechende Potential von Transkripttherapie bei der Behandlung von vererbten Erkrankungen der Lunge, für die bis jetzt keine optimalen Therapieverfahren zur Verfügung stehen.

Jun.-Prof. Dr. rer. nat.
 Michael Kormann
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Abt. I),
 Sektion Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, AG
 Translationale Genomik und Gentherapie in der Pädiatrie
 Wilhelmstr. 31
 72074 Tübingen
 E-Mail: michael.kormann@med.uni-tuebingen.de

Literatur

- [1] Kariko K et al. Mol Ther 2008; 16 (11): 1833–1840.
- [2] Kormann MS et al. Nat Biotechnol 2011; 29 (2): 154–157.
- [3] Kormann MS et al. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2012; 39 (6): 1385–1390.



THE SCIENCE *of* POSSIBILITY

**Vertex entwickelt neue Therapieoptionen,
mit dem Ziel Erkrankungen zu heilen und die
Lebensqualität zu verbessern.**

Die Lebensperspektiven von Menschen mit schwerwiegenden Erkrankungen und deren Familien zu verbessern ist unsere Vision. Um diese zu verwirklichen, arbeiten wir mit führenden Forschern, Ärzten, Gesundheitsexperten und anderen Spezialisten zusammen.



www.vrtx.com

Husten, Leistungsknick, Gewichtsabnahme und restriktive Ventilationsstörung bei einem Mädchen. Was könnte es sein?

Ncolaus Schwerk, Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

Tobias Ankermann, UKSH Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Fallbericht

Ein sechsjähriges Mädchen ohne schwere Vorerkrankungen fiel ihren Eltern im **März 2012** durch eine zunehmend eingeschränkte körperliche Belastbarkeit auf. Außerdem litt sie unter einem permanenten trockenen Reizhusten. Dabei bestand kein Fieber, kein Nachtschweiß, aber ein Gewichtsverlust von 3 kg in vier Wochen. Eine von der Kinderärztin durchgeführte Blutuntersuchung (Differenzialblutbild, CRP) war unauffällig, die Spirometrie zeigte den in Abb. 1 dargestellten Befund.

Weitere diagnostische Maßnahmen erfolgten nicht. Es wurde eine Inhalationstherapie mit Budesonid (2 x 200 µg) und Salbutamol (4 x 200 µg) eingeleitet. Im **April 2012** stellte sich das Mädchen erneut vor, da sich ihr Zustand weiter verschlechtert hatte. Sie klagte nun über starke Luftnot in Ruhe, weshalb sie die Kinderärztin zur weiteren Diagnostik in eine Kinderklinik einwies. Bei der körperlichen Untersuchung fiel das Mädchen durch eine Tachypnoe und Hypoxämie (SaO₂ bei Raumluft 88%) auf. Der Auskultationsbefund war unauffällig und auch sonst zeigten sich keine weiteren Auffälligkeiten. Eine Lungenfunktionsuntersuchung war aufgrund der Dyspnoe nicht möglich. Noch am Aufnahmetag wurde eine Computertomographie des Thorax durchgeführt (Abb. 2).

In den durchgeführten Laboruntersuchungen wurden bei einem erhöhten Gesamt-IgG (17,5 g/l) Autoantikörper (ANA 1:150, ds-DNA-Ak 316 IU/ml) nachgewiesen. Außerdem ließen sich Antikörper gegen *Mycoplasma-Pneumoniae* nachweisen (IgM 11,2 VE (normal <9), IgA 9,4 VE (normal <9), IgG 28,3 VE (normal <8)). In der ebenfalls am Aufnahmetag durchgeführten Bronchoskopie zeigte sich eine leichtgradige granulozytäre Entzündung (17% Neutrophile) ohne Erhöhung der Lymphozyten in der BAL. Keime konnten nicht nachgewiesen werden.

Es wurde eine Therapie mit Erythromycin eingeleitet und Sauerstoff verabreicht. Der Zustand des Mädchens verbesserte sich

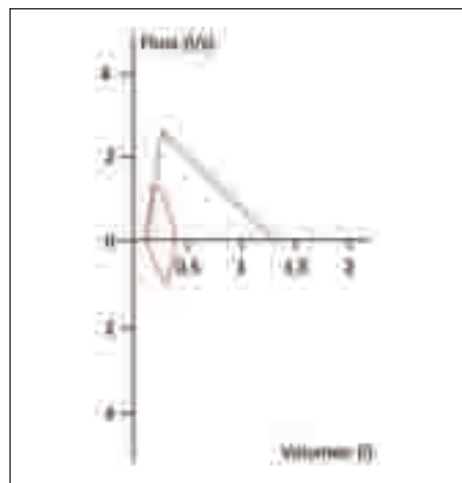


Abb. 1: Deutliche Stauung der Fluss-Volumen-Kurve, vereinbar mit einer restriktiven Ventilationsstörung. FEV₁ 0,3L (28%), VC_{max} 0,3L (25%), MEF₂₅₋₇₅ 1,2 l/s (79%). Das Original wurde aufgrund schlechter Bildqualität abgezeichnet.



Abb. 2: HRCT-Thorax, 5 mm Schichtdicke, deutliche Atemartefakte. Zitat aus dem Originalbefund: Nachweis infiltrativer Verdichtungen des linken Oberlappens im Rahmen einer atypischen Pneumonie

und sie wurde nach drei Tagen entlassen. Die Entlassungsdiagnosen lauteten:

**Atypische Pneumonie durch Mycoplasmen
Interstitielle Pneumonie bei Connective Tissue Disease,
z.B. Lupus erythematodes**

Weitere Untersuchungen waren nach Abschluss der antibiotischen Behandlung vorgesehen. Im **Mai 2012** stellte die Kinderärztin das Mädchen in einem Zentrum für Pädiatrische Pneumologie vor, da es ihr trotz Fortführung der antibiotischen Therapie bereits kurz nach der Entlassung wieder deutlich schlechter ging. Bei Aufnahme präsentierte sich das Mädchen in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Neben jugulären- und intercostalen Einziehungen sowie einer Tachypnoe (60/Min) fiel bei Raumluft eine Lippenzyanose auf. Die transkutan gemessene Sauerstoffsättigung betrug bei Raumluft 70% und stieg erst unter Vorlage von 5 Liter O₂ auf 90% an. Rechts basal war ein leises Entfaltungsknistern zu hören. Der weitere körperliche Untersuchungsbefund war unauffällig. Die am Aufnahmetag durchgeführte Röntgen-Thorax-Aufnahme ist in Abb. 3 dargestellt. Auf gezieltes Nachfragen berichteten die Eltern, dass sie dem Kind im **Januar 2012** eine neue Bettdecke und ein Kopfkissen mit **Naturdaunen** gekauft hatten. Hinweise für eine Exposition gegenüber anderen organischen Substanzen ergaben sich nicht. Im ELISA wurden präzipitierende Antikörper gegen Ente, Gans, Taube und Wellensittich nachgewiesen (jeweils stark positiv, nicht weiter quantifiziert). Die Wiederholung der bereits zuvor durchgeführten immuno-

logischen Diagnostik zeigte im ELISA Autoantikörper gegen alle getesteten Antigene. Aufgrund des suspekten Befundes erfolgten weitere Untersuchungen, bei denen Antikörper gegen das in diesem Test verwendete blocking-Protein der ELISA-Kavitäten (BSA) nachgewiesen wurde. In dem daraufhin durchgeführten RIA-Test ließen sich keine Autoantikörper mehr nachweisen. Serologisch zeigte sich außerdem kein Hinweis für eine akute oder zurückliegende Infektion mit *Mycoplasma-Pneumoniae*. Da sich der Zustand des Mädchens unter Allergenkarenz auch nach 14 Tagen nicht besserte, erfolgte eine minimal-invasive thorakoskopische Lungenbiopsie und in gleicher Sitzung eine Bronchoskopie. Die zytologische Begutachtung der BAL zeigte eine mäßiggradige lymphozytäre Entzündung (34% Lymphozyten) mit leichter Eosinophilie (3% Eosinophile). Der CD4:CD8-Quotient betrug 0,7. Die Histologie des Biopsates zeigt Abb. 4. Postoperativ wurde einmalig ein Steroid-Stoß durchgeführt (10 mg/kg Methylprednisolon intravenös an drei aufeinander folgenden Tagen) und im Anschluss eine orale Therapie mit Prednisolon (2 mg/kg/d) begonnen. Innerhalb weniger Tage ging es dem Mädchen deutlich besser und sie konnte drei Tage nach Beendigung der Stoßtherapie ohne Sauerstoffbedarf und bei gebesserter Lungenfunktion nach Hause entlassen werden (Abb. 5). Sämtliche Daunendecken/Kissen wurden zwischenzeitlich aus dem Haushalt entfernt. In den wöchentlichen Verlaufskontrollen verbesserte sich trotz rascher Reduktion der Steroide die Lungenfunktion kontinuierlich, so dass die Steroidtherapie nach zwei Mona-



Abb. 3: Thorax pa im Stehen. Zitat aus den Originalbefund: diffuse interstitielle Lungenerkrankung mit inhomogenem, in den abhängigen Lungenteilungen betontem milchglasartigem Muster ohne typische Zeichen von verbreiterten Lungengerüststrukturen.

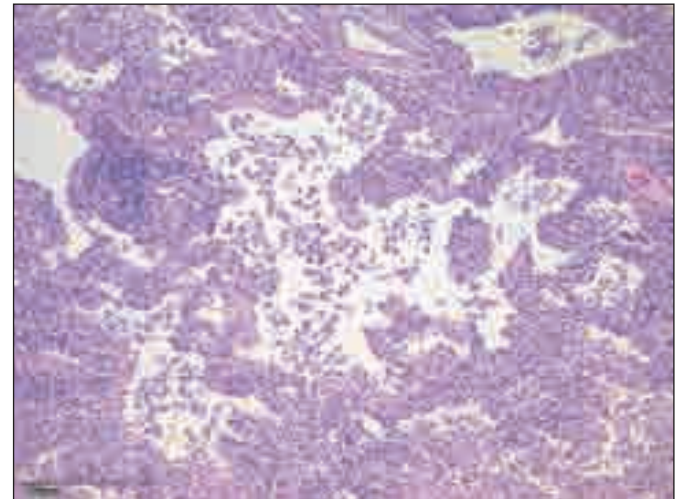


Abb 4: Mikrofotogramm des Lungenbiopsates, HE-Färbung: Murale und luminale lymphozytäre alveolitis mit locker gestalteten Granulomen. Hochgradig verdächtig auf eine exogen allergische Alveolitis. (Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. Brasch, Bielefeld.)

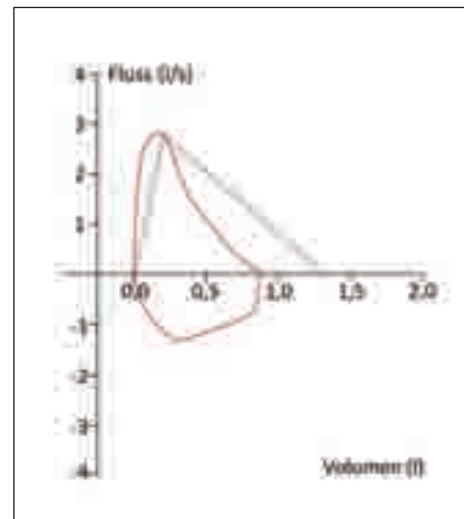


Abb. 5: Die Fluss-Volumenkurve ist weiterhin gestauch. Kein Hinweis für eine relevante Obstruktion. TLC 1,4L (78%), RV/TLC 100%, VC_{max} 0,87L (66%), FEV₁ 0,82L (76%), FEV₁/FVC_{ex} 107%. Das Original wurde aufgrund schlechter Bildqualität abgezeichnet.

ten abgesetzt werden konnte. Aktuell ist das Mädchen beschwerdefrei und die Lungenfunktion im Normbereich. Der Fall wurde dem Kinderlungenregister gemeldet und das diagnostische sowie das therapeutische Vorgehen im Konsens mit den konsultierten Experten abgestimmt.

Diskussion

Die Exogen allergische Alveolitis (EAA) ist im Kindes- und Jugendalter extrem selten. In einer kürzlich publizierten Studie wurde für in Dänemark lebende Kinder eine Inzidenz von 2/ Jahr und eine Punktprävalenz von 4/1000.000 errechnet [1].

Ausgelöst wird die EAA durch eine allergisch bedingte Entzündungsreaktion (Typ III und IV nach Coombs und Gell) der Alveolarwand und des Interstitiums auf eingeatmete Allergene [2–4].

Es sind mittlerweile mehr als 200 Allergene mit einer EAA in Zusammenhang gebracht wor-

den. Sie zeichnen sich durch eine kleine Partikelgröße (< 5 µm) aus und sind in den meisten Fällen organischen Ursprungs (Tab. 1). Während die EAA bei Erwachsenen häufig eine Berufskrankheit darstellt, wird sie bei Kindern in den meisten Fällen durch Allergene im häuslichen Umfeld ausgelöst [6].

Neben der genetischen Prädisposition spielen viele, in großen Teilen noch unbekannte Faktoren bei der Entstehung der EAA eine Rolle. Der Zeitpunkt des Auftretens und das Ausmaß der klinischen Symptome werden wesentlich durch die Intensität und die Länge der Antigenexposition beeinflusst.

Bei der **akuten Verlaufsform**, ausgelöst durch eine hohe Antigenbelastung, leiden die betroffenen etwa sechs bis acht Stunden nach Exposition an grippeähnlichen Symptomen mit hohem Fieber, ausgeprägtem Krankheitsgefühl, Husten und Dyspnoe. Die Beschwerden sistieren spontan nach etwa zwei bis fünf Tagen, treten aber bei erneuter Allergenexposition wieder auf.

Bei der **subakuten Verlaufsform**, ausgelöst durch eine wiederholte niedrige Antigenexposition über einen längeren Zeitraum, treten die Symptome oft schleichend auf und manifestieren sich wie in dem hier beschriebenen Fall mit einer progredienten Abnahme der Belastbarkeit, zunehmendem Krankheitsgefühl, trockenem Husten mit zunehmender Luftnot und Gewichtsverlust.

Bleibt die Erkrankung unerkannt und hält die Allergen-Exposition an, geht die subakute in eine **chronische Verlaufsform** über. Bedingt durch die irreversible Schädigung der Lunge kann in diesem Stadium oft keine vollständige Heilung mehr erreicht werden.

Schematische Skizze der immunologischen Vorgänge bei der EAA

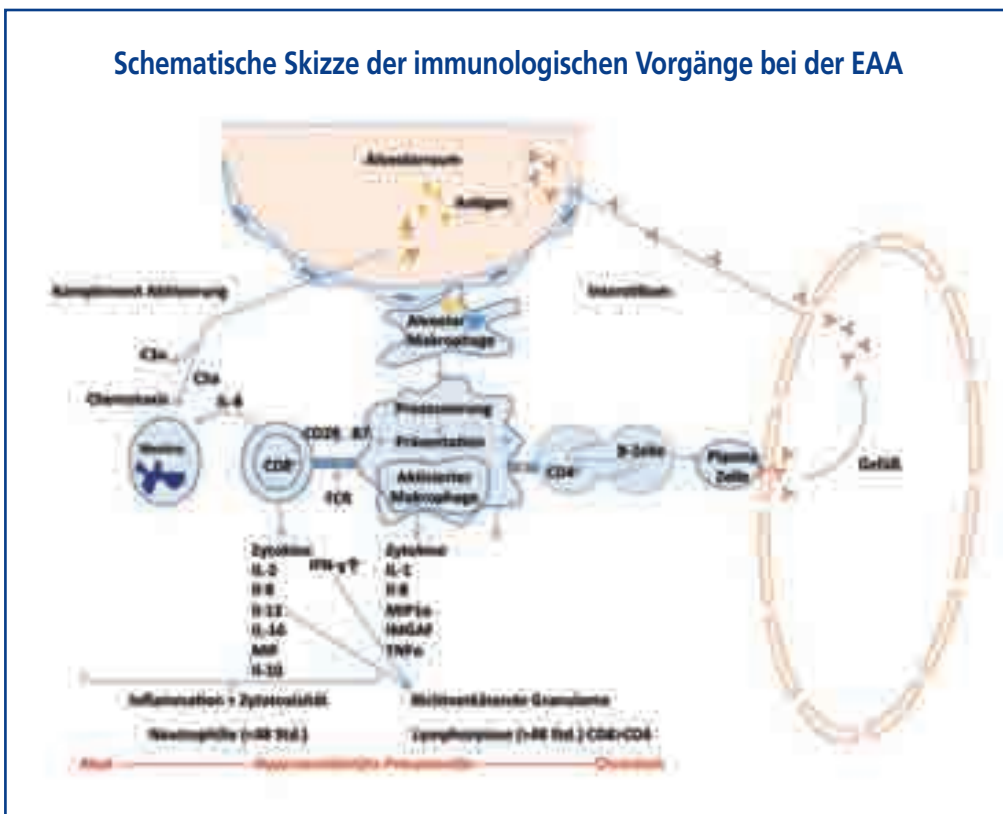


Abb 6: Neutro. = Neutrophiler Granulozyt, CD8+ = CD-8 positive T-Zelle, CD4+ = CD-4 positive T-Zelle.

modifiziert nach [5]

Die häufigsten Allergene und Krankheitsbilder der EAA

Quelle	Antigen	Krankheitsbild
Vogelstaub	Vogelproteine	Vogelhalterlunge
Bettfedern	Federnpuder	Bettfeder-Alveolitis
Heu- und Strohstaub, Befeuchterwasser	Thermophile Aktinomyeten, Schimmelpilze, Bakterien, Parasiten	Farmerlunge, Befeuchterlunge
Holzstäube, Schimmel im Haus	Hölzer, Schimmelpilze	Holzarbeiterlunge, Innenraum-Alveolitis
Chemische Substanzen	Isozyanate, Anhydride	Chemie-Alveolitis

Tab. 1

modifiziert nach [7]

Eine detaillierte Expositionsanamnese stellt die Grundvoraussetzung für die richtige Diagnose dar. Bei typischer Klinik und Hinweisen für eine zeitliche Assoziation zwischen Exposition und klinischer Manifestation kann die Diagnose oft schnell gestellt, unnötige Untersuchungen vermieden und eine adäquate Therapie eingeleitet werden. In dem hier dargestellten Fall wird die Bedeutung der Expositionsanamnese besonders gut ersichtlich, da durch gezielte Befragung bei typischer Klinik die Diagnose deutlich schneller hätte gestellt werden können. Diese Kasuistik zeigt außerdem die Problematik einer verzögerten Diagnose, da sich

das Mädchen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon in einem fortgeschrittenem subakuten bzw. frühen chronischen Stadium befand, weshalb die alleinige Allergenkaranz zur Heilung nicht mehr ausreichte und somit eine lange, potenziell nebenwirkungsreiche Therapie mit systemischen Steroiden notwendig war.

Typischerweise zeigt sich in der Lungenfunktion eine restriktive Ventilationsstörung und eine Einschränkung der Diffusionskapazität, weshalb der Sauerstoffpartialdruck im Blut in der Regel erniedrigt ist. Eine obstruktive Ventilationsstörung mit oder ohne bronchiale Hyperreagibilität kann ebenfalls vorkommen, was in man-

chen Fällen die Abgrenzung zu einem schweren Asthma bronchiale erschweren kann. Im beschriebenen Fall lag jedoch eine ausgeprägte restriktive Ventilationsstörung vor, weshalb die Einleitung einer antiasthmatischen Therapie nicht adäquat war und zeitnahe weiterführende Untersuchungen in einem spezialisierten Zentrum dringend notwendig gewesen wären.

Typische radiologische Befunde im akuten und subakuten Stadium sind bilaterale milchglasartige Trübungen und/oder retikulonoduläre Zeichnungsmehrungen [8]. Das konventionelle Röntgenbild kann in bis zu 30 Prozent der Fälle unauffällig sein. In solchen Fällen muss

eine hochauflösende Computertomographie durchgeführt werden, wenngleich die möglichen Veränderungen in Abhängigkeit vom Stadium variieren und nicht spezifisch sind.

Bei der akuten Verlaufsform finden sich oft eine Leukozytose, eine CRP-Erhöhung und eine beschleunigte Blutsenkung, was die Abgrenzung von einer Infektion erschweren kann. Oft ist auch, wie in dem geschilderten Fall, das IgG als Zeichen einer verstärkten systemischen Entzündungsreaktion erhöht. Bemerkenswert ist, dass bei etwa 50 Prozent der Patienten mit erhöhtem IgG auch erhöhte Rheumafaktoren nachweisbar sind [9]. Der Nachweis von allergenspezifischem IgG gelingt

Damit Kinder durchatmen. Und Eltern aufatmen.

- kraftvoller Kompressor: kürzere Inhalationszeiten
- kindgerechte Ausstattung: BABY Maske und BABY Winkel
- kleine Tröpfchen: optimal für kleine Atemwege



PARI JuniorBOY® SX

in ca. 80 Prozent der Fälle, ist aber alleine nicht beweisend für eine EAA, da auch bei asymptomatischen antigenexponierten Personen präzipitierende Antikörper in bis zu 50 Prozent nachweisbar sind [10].

In der BAL zeigt sich typischerweise eine Lymphozytose. Unmittelbar nach Allergenkontakt dominiert allerdings eine neutrophile Entzündung. Insofern schließt eine Erhöhung der Neutrophilen in der BAL ohne Erhöhung der Lymphozyten eine EAA nicht aus. Der CD4/CD8-Quotient kann verringert sein. Allerdings konnten Ratjen und Mitarbeiter bei neun Kindern mit einer EAA zwar in allen Fällen eine Erhöhung der Lymphozyten in der BAL nachweisen, nicht aber einen verringerten CD4/CD8-Quotienten [11].

Eine Lungenbiopsie ist in den meisten Fällen nicht notwendig, kann aber bei bestehenden diagnostischen Zweifeln, insbesondere bei ausbleibender klinischer Besserung unter Allergenkarrenz, hilfreich sein. Das typische histologische Bild der subakuten Verlaufsform ist die murale und luminale lymphozytäre Alveolitis mit locker gestalteten Granulomen mit mehrkernigen histiozytären Riesenzellen [12]. Diese Veränderungen sind jedoch nicht pathognomonisch. Gerade bei der chronischen Verlaufsform kann das histologische Bild gar nicht oder nur schwer von anderen interstitiellen Lungenerkrankungen abgegrenzt werden [13].

Die Therapie richtet sich nach der Verlaufsform und der Ausprägung der Erkrankung. Bei der akuten und in manchen Fällen auch bei der subakuten Verlaufsform reicht die alleinige Allergenkarrenz aus. Bei schweren Verlaufsformen, wie auch in dem hier geschilderten Fall, ist

Diagnosekriterien der EAA	
1. Antigen-Exposition	
2. Expositions- und/oder zeitabhängige Symptome	
3. Spezifische IgG-Antikörper im Serum	
4. Sklerophonie	
5. Röntgenzeichen der EAA, ggf. im HR-CT	
6. PO ₂ in Ruhe und/oder bei Belastung erniedrigt	
Sind alle sechs Kriterien erfüllt, liegt eine EAA vor. Fehlt eines der o.g. Kriterien, so kann dieses durch eines der folgenden ersetzt werden:	
- Lymphozytose in der BAL	
- Mit einer EAA vereinbarender histopathologischer Befund der Lunge	
- Positiver Karentztest	
- Positive inhalative Expositions- oder Provokationstestung	
Sind insgesamt sechs Kriterien erfüllt, liegt eine EAA vor.	

Tab. 2

modifiziert nach [7]

jedoch die zusätzliche Gabe von systemischen Steroiden erforderlich. Einheitliche Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche existieren nicht. In der Regel wird mit einer hochdosierten Therapie z.B. in Form einer Steroid-Stoßtherapie begonnen. Da diese aber oft nicht ausreicht, um eine befriedigende Verbesserung zu erzielen, erfolgt zusätzlich noch eine orale Steroidtherapie. In einer dänischen Kohorte, bestehend aus 19 Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener EAA, erhielten die Kinder im Median 15 Steroid-Stöße (8–34). Bei 92 Prozent der Patienten reichte die Stoßtherapie nicht aus, weshalb zusätzlich auch orale Steroide verabreicht wurden [1]. Bei rechtzeitiger Diagnosestellung ist die Prognose gut, auch wenn die Lungenfunktion noch über einen längeren Zeitraum eingeschränkt sein kann [1]. Chronische Verlaufsformen können aber in Extremfällen zu schweren, irreversiblen Schäden bis hin zum Organversagen führen.

*Dr. med. Nicolaus Schwerk
Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: schwerk.nicolaus@mh-hannover.de*

*PD Dr. med. Tobias Anker mann
UKSH Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Arnold-Heller-Strasse 3
24105 Kiel
E-Mail: anker mann@pediatrics.uni-kiel.de*

Literatur

- [1] Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL, Deutsch GH, Dishop MK, Kristensen LA, Nielsen KG. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46: 1098–107.
- [2] Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 11: 534–536.
- [3] Simonian PL, Roark CL, Born WK et al. Gammadelta T cells and Th17 cytokines in hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *Transl Res* 2009; 154: 222–227.
- [4] Simonian PL, Roark CL, Wehrmann F et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol* 2009; 182: 657–665.
- [5] Knutsen AP, Temprano J, Wooldridge JL, Bhatta D, Slavin RG, in: Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 8th Edition, Chapter 59 – Environmental Exposures in the Normal Host.
- [6] Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14: 323–326.
- [7] Sennekamp J, Müller-Wening D, Amthor M, Bergman K-Chr, Costabel U, Kirsten D, Koschel D, Kroidl R, Liebetrau G, Nowak D, Schreiber J, Vogelmeier C. Empfehlung zur Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis. Arbeitsgemeinschaft Exogen-Allergische Alveolitis der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI). *Pneumologie* 2007; 61: 52–56.
- [8] Knutsen A, Sotelo-Avila C, Albers G. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2003; 16: 1–18.
- [9] Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 839–844.
- [10] Sharma OP, Fujimura N: Hypersensitivity pneumonitis: A noninfectious granulomatosis. *Semin Respir Infect* 1995; 10 (2): 96–106.
- [11] Ratjen F, Costabel U, Griese M, et al: Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2003; 21 (1): 144–148.
- [12] Morell F, Roger A, Reyes L, et al: Bird fancier's lung: A series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87: 110-130.
- [13] Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, et al: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14: 440–454.

Aus der AG Asthmaschulung (Sprecher: Dr. med. Rüdiger Szczepanski, Osnabrück)

Abfrage der Schulungsaktivitäten

Rüdiger Szczepanski, Kinderhospital Osnabrück

Seit 1992 werden die bundesweiten Schulungsaktivitäten regelmäßig abgefragt. Bis 2007 erfolgte die Abfrage bei jedem einzelnen Trainer, wobei über eine Zusammenführung der Teammitglieder Doppelmeldungen weitgehend sicher ausgeschlossen werden konnten. Die Zahlen für 2008 waren eine prospektive Schätzung im Rahmen der Abfrage 2007, die sich auf den Start des bundesweit etablierten DMP bezog: Die Trainer wurden befragt, welchen Umfang von Schulungen sie im Rahmen des DMP voraussichtlich leisten könnten. 2011 erfolgte die aktuelle Umfrage (bezogen auf die Versorgung im Jahr 2010). 2011 wurden, anders als bei den bisherigen Abfragen, die Teams befragt, soweit sie der Geschäftsstelle der AG Asthmaschulung bekannt sind. Dabei wurde auf die neu im Internet hinterlegte Datei der Schulungsteams zurückgegriffen (die Aktualisierung der Internetseite mit einer internetbasierten Anmeldung sowie Qualitätskontrolle wurde seit März 2011 durchgeführt). Von den auf der Internetseite für 2011 registrierten 188 Teams haben nur fünf nicht geantwortet. Die auf der früheren Internetseite registrierten Teams, die sich noch nicht neu haben registrieren lassen, wurden ebenfalls angeschrieben (96 von 112 haben geantwortet). Insgesamt liegen die

Antworten von 252 der insgesamt 267 Schulungsstandorte vor. 2011 gab es bundesweit 3.553 Trainer.

Abb. 1 zeigt die Zahl der Asthmaschulungsteilnehmer aus den Jahren 1999 bis 2010 bezogen auf die gesamte Zahl, Abb. 2 die Teilnehmer in Bezug auf die jeweiligen Schulungsangebote und Abb. 3 die Verteilung für 2010 in Bezug auf die jeweiligen Settings und Altersgruppen.

Schulungsteilnahme von Familien mit Migrationshintergrund

Im Zusammenhang mit dem Projekt modulare Patientenschulung (ModuS: Fit für ein besonderes Leben. Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern) waren wir von Bundesministerium für Gesundheit aufgefordert, den Stand der Teilnahme von Familien mit Migrationshintergrund (insbesondere türkischem) sowie aus sozialen Randgruppen (gem. Definition nach KiGGs) zu erfassen und nach Wegen für eine Verbesserung der Teilnahme zu sorgen.

Die Abb. 4, 5 und 6 zeigen das Ergebnis dieser Recherche. Daraus ergibt sich, dass ein Großteil dieser besonderen Zielgruppe seine Patientenschulung in der stationären Rehabilitation erhält – wie auch der

Asthmaschulungs-Teilnehmer gesamt

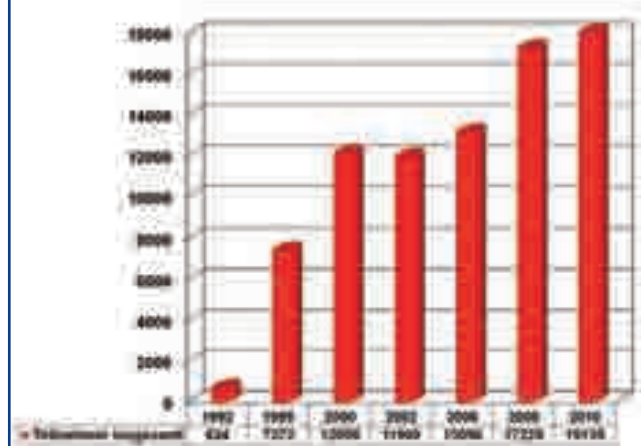


Abb. 1: Asthmaschulungs-Teilnehmer der Jahre 1999, 2000, 2002, 2006, 2008 (prospektiv erhoben) und 2010.

Schulungsteilnehmer nach Schulungsangeboten

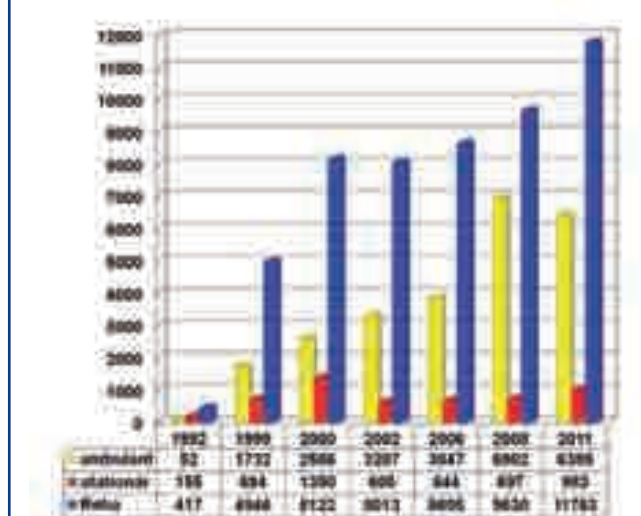


Abb. 2: Asthmaschulungs-Teilnehmer im Bezug auf die jeweiligen Schulungsangebote.

Asthma-Schulungsteilnehmer im Jahr 2010 nach Schulungsangeboten und Altersgruppen

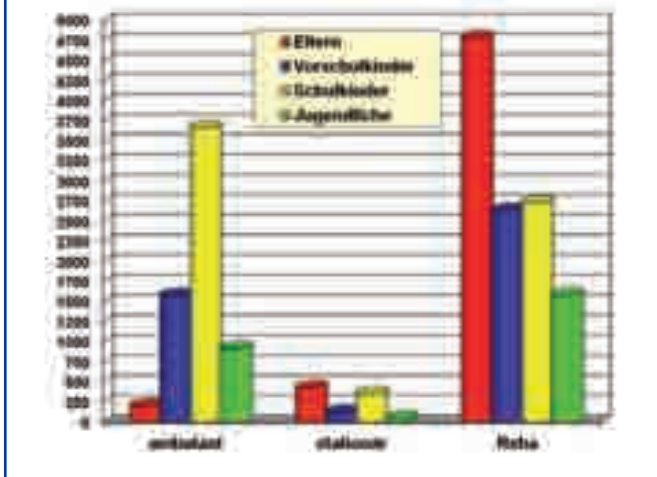


Abb. 3: Vorschule = Altergruppe 5–8 Jahre, Schulkinder = 8–12, Jugendliche = 13–18 Jahre; Eltern = Teilnehmer an der ASEV-Schulung.

Geschulte Familien im Jahr 2010 mit Migrationshintergrund

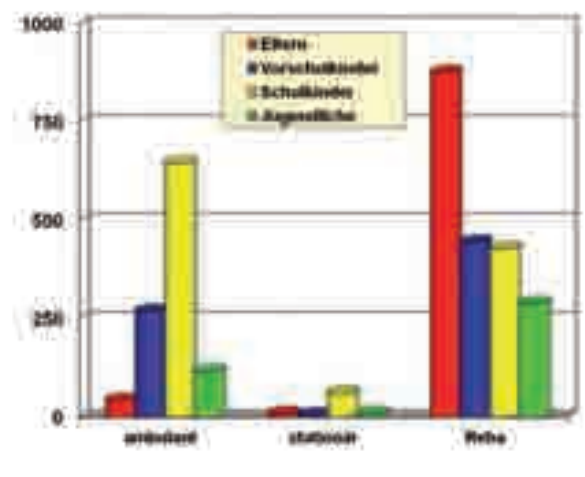


Abb. 4. Ein Großteil der geschulten Familien mit Migrationshintergrund erhielt seine Schulung im Rahmen einer stationären Rehabilitation.

Anteil der Jugendlichen dort besonders hoch ist. Das Ergebnis zeigt, dass weiterhin eine adäquate stationäre Rehabilitation für eine flächendeckende Versorgung mit Patientenschulungen notwendig und sinnvoll ist.

Über die Ergebnisse des Projektes ModuS wird im Rahmen der Tagung in Lübeck berichtet.

Die Jahrestagung der AG Asthmaschulung 2013 findet am 22./23. Februar in Worms statt. 2014 wird die Jahrestagung

der AG Asthmaschulung integriert in die 1. Jahrestagung des Kompetenznetzes Patientenschulung (KomPaS), die in Berlin stattfinden wird (21./22. Februar 2014; Tagungspräsidenten PD Dr. Doris Staab, Norbert Gebert).

Dr. med. Rüdiger Szczepanski
 Kinderhospital Osnabrück
 Am Schölerberg
 Iburger Str. 187
 49082 Osnabrück
 E-Mail: Szczepanski@
 Kinderhospital.de

Geschulte Familien im Jahr 2010 mit türkischem Migrationshintergrund

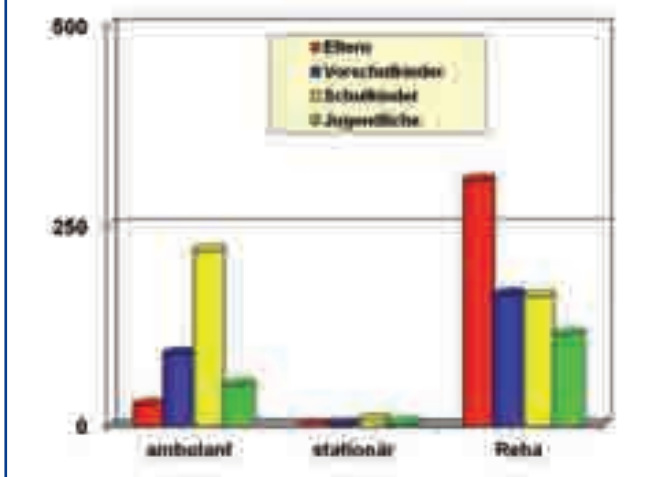


Abb. 5. Auch bei den Familien mit türkischem Migrationshintergrund wurde der größte Teil während einer Rehabilitation geschult.

Geschulte Familien im Jahr 2010 aus sozialen Randgruppen

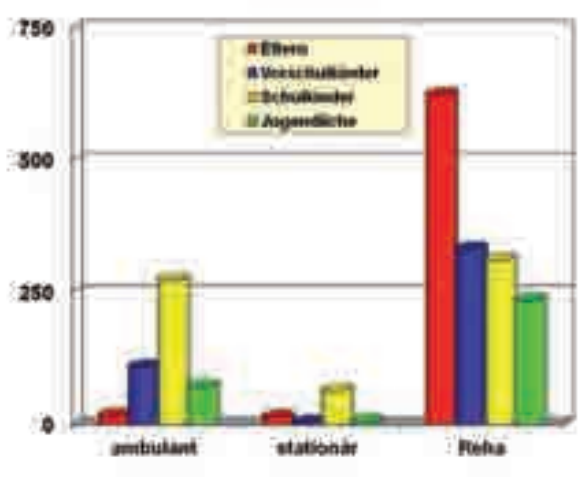


Abb. 6. Ein ähnliches Bild wie in Abb. 4 und 5 ergibt sich, wenn man die geschulten Familien aus sozialen Randgruppen betrachtet.

Aus der AG Experimentelle Pneumologie (Sprecher: Prof. Dr. Michael Kabesch, Hannover)

Forschungs-Highlights 2012

Michael Kabesch, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg - Klinik St. Hedwig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie

Die AG Experimentelle Pneumologie hat auch im vergangenen Jahr wieder Zuwachs bekommen und gibt nun ein wirklich umfassendes Bild der pädiatrischen, experimentell arbeitenden Gruppen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Das war der Anlass, die Standorte der AG-Gruppen auf eine Forschungslandkarte zu bringen und dabei gleich auch die Vernetzung der Gruppen untereinander darzustellen, so wie sie durch gemeinsame Publikationen in den letzten fünf Jahren dokumentiert ist (Abb. 1). Das Ergebnis kann sich sehen lassen! Die Qualität der Arbeiten aus der AG ist auch in diesem Jahr wieder beeindruckend; im Folgenden werden einige Highlights dargestellt. Komplette Artikel können über die Autoren angefordert werden. Natürlich ist so viel Qualität nicht geheim zu halten: Viele AG Mitglieder haben hochrangige Wissenschaftspreise gewonnen. Besonders möchte ich hier erwähnen, dass Dominik Hartl mit der Courmand Lecture beim ERS-Kongress in Wien ausgezeichnet wurde. Das von der GPP vergebene Forschungsstipendium hat ebenfalls Früchte getragen. Dr. Olaf Eickmeier aus Frankfurt hat seinen Forschungsaufenthalt in Boston beendet und seine dort gewonnenen Ergebnisse veröffentlicht [1]. Weitere Einblicke in die aktuelle Forschung der AG Mitglieder



Große Punkte: mehr als eine AG vor Ort. Violette Punkte: Mehr als 5 Vernetzungen (gemeinsame Publikationen aus der experimentellen Forschung mit AG-Mitgliedern in den vergangenen fünf Jahren).

wird es bei der GPP-Jahrestagung in Lübeck geben. Wir hoffen, dass die Veranstaltungen der AG Experimentelle Pneumologie zahlreich besucht werden!

Arbeitsgruppe Regamey, Bern

Respiratorische Viren spielen eine wichtige Rolle in der pulmonalen Morbidität von Patienten mit Cystischer Fibrose (CF). An primären Atemwegsepithelzellkulturen von CF-Patienten konnte die AG Regamey zeigen, dass das CF-Atem-

wegsepithel auf RV-Infektion im Vergleich zum gesunden Atemwegsepithel mit einer abgeschwächten Entzündungsantwort und erhöhtem Zelltod nach viraler Infektion reagiert (2). Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei CF die RV-Replikation im Vergleich zu gesunden Zellen deutlich erhöht ist und mit einer verminderten Produktion von antiviralen Mediatoren, insbesondere von Typ-I(β)- und Typ-III(γ)-Interferonen (IFN) [2], assoziiert ist [3]. Exogene Zugabe von IFN konnte diesen Defekt korrigieren und die RV-Re-

plikation deutlich senken. Diese In-vitro-Daten konnten in vivo in bronchoalveolären Lavagen von Kindern mit CF reproduziert werden [4]. Ob dieser Defekt in der Virus-Kontrolle CF-spezifisch ist, ist bisher unbekannt. CFTR-knock-down Experimente in vitro [3] und Daten von Asthma und COPD suggerieren, dass eher das Milieu der chronischen Entzündung in den Atemwegen für die schlechte Virus-Kontrolle verantwortlich ist. Elisabeth Kieninger aus der AG Regamey wurde am 26. April 2012 anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie mit dem MundiPharma-Preis der SGP (12.000 CHF) geehrt.

Arbeitsgruppe Mall, Heidelberg

Die AG Mall konnte in Kooperation mit den Gruppen von Michael Kabesch und Ursula Seidler zeigen, dass im Rahmen der allergischen Atemwegsentszündung ein epithelialer Chloridkanal, SLC26A9, aktiviert wird und durch eine Steigerung der Chloridsekretion eine wichtige Rolle für eine funktionierende mukoziliäre Clearance im Rahmen der entzündungs-bedingten Mukushypersekretion spielt [5]. Das Fehlen von SLC26A9 führt bei Mäusen mit allergischer Atemwegsentszündung zu einer ausgeprägten Mukusobstruktion und funktionelle Poly-

morphismen im SLC26A9-Gen beim Menschen sind mit Asthma bronchiale assoziiert. Diese Befunde legen nahe, dass es sich bei SLC26A9 um einen wichtigen Modifizier und neuen therapeutischen Angriffspunkt beim Asthma bronchiale und anderen obstruktiven Lungenerkrankungen wie der Mukoviszidose handeln könnte. In einem Mausmodell mit COPD-ähnlicher Lungenerkrankung konnte gezeigt werden, dass genetisch bedingte Variabilität der Funktion von CFTR die Mukusobstruktion und pulmonale Mortalität signifikant moduliert und somit auch bei Patienten mit COPD eine krankheitsmodifizierende Rolle spielen könnte [6]. Schließlich konnte die Gruppe in Kooperation mit der Gruppe von Carsten Schultz am EMBL neuartige Sensoren auf FRET-Basis zur Messung der Neutrophilanelastase entwickeln [7]. Diese Protease wird im Rahmen der neutrophilen Entzündung in den Atemwegen freigesetzt. Mit dem Assay kann sie nun besser lokalisiert und quantifiziert werden.

Arbeitsgruppen Hartl und Kormann, Tübingen

Die AG Hartl zeigte basierend auf der ersten genom-weiten Assoziationsstudie bei CF-Patienten, dass der Schweregrad der CF-Lungenerkrankung mit Genveränderungen im Interferon-related development regulator 1 (IFRD1) vergesellschaftet ist. Aufgrund dieser Beobachtung wurde die Expression und Funktion von IFRD1 in CF-Neutrophilen untersucht. CF-Patienten zeigten eine höhere IFRD1-Expression in Neutrophilen [8]. Neutrophile Granulozyten bilden die dominante Zellpopulation in den Atemwegen von CF-Patienten. Nukleinsäuren werden vom angeborenen

Immunsystem durch Mustererkennungszepetoren erkannt. Die AG Hartl untersuchte die Expression, Regulation und Funktionalität von Mustererkennungszepetoren auf neutrophilen Granulozyten und fand, dass Granulozyten RIG-I und MDA5 in sekretorischen Vesikeln speichern. Die funktionelle Relevanz dieser Ergebnisse wird weiter bearbeitet [9].

Zusammen mit der AG Kormann wurde untersucht, ob eine Erhöhung der FOXP3-Expression durch modifizierte mRNA allergisches Asthma in zwei Mausmodellen beeinflussen kann. FOXP3 mRNA modulierte die Th2- und Th17-Inflammation sowie die Lungenfunktion. Weiterhin verlieh FOXP3 mRNA nicht nur T-Zellen, sondern auch Epithelzellen und Makrophagen eine T-Zell-suppressive Fähigkeit [10].

Dominik Hartl hielt die 'Courand Award Lecture' der ERS, Nico Rieber wurde mit dem Young Researcher Award der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie ausgezeichnet und Michael Kormann bekam den „Best Paper Award 2012“ der Universität Tübingen.

Arbeitsgruppen Stock und Derichs, Berlin

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die systemische Gabe von Kortikosteroiden die Ausbildung einer (wünschenswerten) mukosalen Toleranz gegenüber inhalierten Allergenen verhindern kann. Die AG Stock zeigte, dass die Applikationsart von Steroiden die Effekte in entscheidendem Maß beeinflusst, denn die lokale Applikation von Kortikosteroiden als Inhalation hatte keinen Einfluss auf die Entstehung einer allergenspezifischen mukosalen Toleranz [11].

Die AG Derichs an der Charité in Berlin beschäftigt sich mit kausaler Therapieentwicklung bei Mukoviszidose. In den letzten Jahren wurden funktionelle und optische Methoden entwickelt, mit denen eine präklinische Testung und Priorisierung von CFTR-Korrektoren und -Potentiators erfolgen kann [12]. Außerdem werden in der AG translationale Projekte zur CFTR-Biomarker-Entwicklung und -Standardisierung durchgeführt. Nico Derichs erhielt den DGP-Forschungspreis 2012.

Arbeitsgruppe Bufe, Bochum

Der Limulus Amebocyte Lysate (LAL) Assay wird häufig verwendet, ist aber anfällig für Interferenzen durch nicht bakterielle Substanzen (β -Glucane, Pektine aus Pflanzen). Die AG Bufe beschreibt nun einen Assay zur quantitativen Bestimmung von LPS, der frei von diesen Interferenzen ist und auf der Stimulation von TLR4/MD2/CD14-transfizierten HEK-293-Zellen beruht und eine verlässliche Alternative zum LAL-Assay darstellt [13]. Stallstaubextrakt (CDE) schützt nach Inhalation während der Sensibilisierungsphase vor der Entstehung von allergischem Asthma. Die AG Bufe identifizierte im CDE ein proteolytisches Enzym, das aus dem Darm des Mehlwurms (TMT1) stammt, der als traditioneller Bewohner von Ställen gilt. Dieses Enzym induziert die Freisetzung von Komplementfaktor C5a in der BAL und schützt Mäuse so vor den inflammatorischen Effekten des Asthma bronchiale [14].

Arbeitsgruppen Dittrich und Hansen, Hannover

Die AG Dittrich konnte 2012 u.a.

zeigen, dass IL-4 Epithelzellen moduliert, und einen möglichen Mechanismus aufzeigen, warum monosensibilisierte Patienten ein erhöhtes Risiko für weitere Sensibilisierungen aufweisen [15]. Pulmonale Epithelzellen unterdrücken üblicherweise die T-Zell-Aktivierung und -Differenzierung, was in vivo einen wichtigen Mechanismus darstellt, um eine Überreaktion des Immunsystems auf harmlose inhalierte Antigene, z. B. Allergene wie Pollen, zu unterdrücken. Durch IL-4 wird diese suppressive Eigenschaft der Epithelzellen reduziert. Möglicherweise führt die erhöhte IL-4-Ausschüttung bei Allergenkontakt durch diesen Mechanismus bei monosensibilisierten Patienten dazu, dass Neusensibilisierungen gegen andere Allergene entstehen.

Anna Dittrich erhielt für Ihre Arbeit "T(H)17 cells mediate pulmonary collateral priming", die 2011 im JACI publiziert wurde, den Klosterfrau Research Grant. Melanie Albrecht aus der AG Dittrich erhielt 2011 den Nachwuchspreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Die AG Hansen konnte zeigen, dass das kostimulatorische Molekül „ICOS“ eine zentrale Rolle in der T-Zell-Differenzierung und Prägung einer immunologischen Toleranz hat [16]. Mithilfe eines Knock-out-Stamms und eines blockierenden Antikörpers konnte demonstriert werden, dass bei gestörtem ICOS-Signalling sowohl die Reifung als auch die suppressive Funktion regulatorischer T-Zellen empfindlich gestört ist. Diese Ergebnisse weisen ICOS als ein potenzielles Zielmolekül in der Asthmatherapie auf. Mithilfe der „Chipcytometry“, die im Labor von Gesine Hansen entwickelt wurde, gelang eine ge-

naue Beschreibung von Oberflächenmarkern (CD123+, CD304+, MHC-II), anhand derer Basophile von plasmazytoïd-dendritischen Zellen unterschieden werden können [17]. Die Ergebnisse dienen dem besseren Verständnis der Rolle von myeloiden Zellen bei chronisch-inflammatorischen Erkrankungen wie Asthma oder Lupus erythematosus.

Arbeitsgruppe Kopp und Weckmann, Lübeck

Anti-lymphangiogene Eigenschaften von Kollagen IV sind bisher nicht beschrieben. Die AG Kopp und Weckmann beschreibt erstmals Lamstatin, einen Inhibitor, der nicht nur die Proliferation und Migration, sondern auch die Gefäßneubildung von lymphatischen Endothelzellen hemmt. Zudem normalisierte er entartete Tumor-Lymphangiogenese (Mausmodell). Diese Studie liefert bisher unbekannt Einblicke in die endogene Regulation der Lymphangiogenese [18].

Arbeitsgruppe Schaub, München

Die AG Schaub konnte 2012 in Zusammenarbeit mit der AG Kabesch zeigen, dass Träger von IL-10-Polymorphismen eine niedrigere Anzahl von regulatorischen T-Zellen und Zytokinen (IL-5, TNF- α , GM-CSF) sowie mehr IFN- γ im Nabelschnur hatten und im Alter von drei Jahren vermehrt an atopischer Dermatitis (AD) und/oder Gie-men erkrankten [19]. Genveränderungen in Th1-Genen (TBX21, HLX1) können ebenfalls die Zytokinsekretion (IL-5, IL-13) bei Geburt verändern, und Kinder mit TBX21 SNPs zeigten mit drei Jahren weniger AD [20]. Zudem wurde gezeigt, dass Th17-Zellen bei Kindern mit aller-

gischem Asthma mit der Asthmakontrolle korrelieren. In einer grundlegenden Arbeit zur Analyse von immunologischen Daten konnte die AG eine neue statistische Methode zur Auswertung von komplexen, nicht-normalverteilten Daten (Zytokine auf Protein- und Genexpression auf mRNA-Ebene) entwickeln, die eine Adjustierung für „Confounder“ erlaubt [21]. In Arbeiten der PASTURE-Geburtskohorte konnten neue Erkenntnisse zu protektiven Mechanismen bei der Entstehung von allergischen Erkrankungen gewonnen werden [22]. Die Präsentation von Diana Rädler wurde beim 31. EAACI-Kongress in Genf zur besten Oral Abstract Presentation gewählt.

Arbeitsgruppe Lex, Halle

Die AG Lex beschäftigt sich mit der Untersuchung von neuen nichtinvasiven Markern der Atemwegsinfektion und des -remodelings. In einer neuen fraktionierten Atemkondensat-Sammel-methode konnten erstmals signifikante Unterschiede der H₂O₂-Konzentrationen in unterschiedlichen Teilen der Lunge gemessen werden. Die Ergebnisse zeigten aber auch, dass die Werte der „Alveolarfraktion“ und nicht die der „Atemwegsfraktion“ bei asthmatischen Jugendlichen mit der Asthmakontrolle korrelierte [23]. Eine solche Beobachtung hatten bereits andere Autoren an gemessenen fraktionierten NO-Exhalat-Messwerten gemacht, so dass der alveolären Inflammation beim Asthma eine zunehmend stärker zu beachtende Rolle zukommt. Jordis Trischler aus der Arbeitsgruppe Lex hat ein DFG-Stipendium für einen Forschungsaufenthalt an der Columbia University, New York, USA erhalten.

Arbeitsgruppe Kabesch, Regensburg/Hannover

Die AG Kabesch ist 2012 von Hannover nach Regensburg gewechselt und untersucht weiterhin genetische und epigenetische Mechanismen, die zur Entstehung von Asthma führen. 2012 wurden mehrere Arbeiten in Kooperation mit anderen Gruppen der AG Experimentelle Pneumologie durchgeführt, wie bereits oben erwähnt wurde [5, 19, 20, 22]. Darüber hinaus hat die AG eine neue Form der Analyse für genom-weite Datensätze entwickelt. Mit dieser Methode konnte gezeigt werden, dass Mutationen in ganz spezifischen Molekülen der-Toll-Like-Rezeptor-Signalkaskade mit Asthma assoziiert sind [24]. Weitere Signalwege, die bei Entzündungen eine Rolle spielen, werden derzeit mit dieser neuen Methode ausgewertet. Epigenetische Analysen an Bauernkindern und Kindern, die nicht auf dem Bauernhof aufwachsen, haben gezeigt, dass signifikante Unterschiede in der epigenetischen Regulation von Immungenen zwischen diesen Kindern, aber auch zwischen Asthmatikern und Gesunden bestehen [25]. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, dass in den ersten Lebensjahren bei Asthmatikern epigenetische Veränderungen stattfinden, die so bei Gesunden nicht vorkommen. Möglicherweise können so neue Ziele für die Asthmatherapie identifiziert werden. Michael Kabesch hat 2012 den Johannes-Wenner-Preis der deutschen Lungenstiftung, überreicht durch die GPP, erhalten. Die Posterpräsentation von Max Schieck wurde beim ERS-Kongress 2012 aus 6.000 Einreichungen zu einem der zwölf besten Poster gewählt.

*Prof. Dr. med. Michael Kabesch
Krankenhaus Barmherzige Brüder - Klinik St. Hedwig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Steinmetzstraße 1–3
93049 Regensburg
E-Mail: Michael.Kabesch@barmherzige-regensburg.de*

Literatur

- [1] Eickmeier O, Seki H, Haworth O, Hilberath JN, Gao F, Uddin M et al. Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunol* 2012.
- [2] Kieninger E, Varelle M, Kopf BS, Blank F, Alves MP, Gisler FM et al. Lack of an exaggerated inflammatory response on virus infection in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39 (2): 297–304.
- [3] Varelle M, Kieninger E, Alves MP, Kopf BS, Moller A, Geiser T et al. Impaired type I and type III interferon induction and rhinovirus control in human cystic fibrosis airway epithelial cells. *Thorax* 2012; 67 (6): 517–25.
- [4] Kieninger E, Singer F, Tapparel C, Alves P, Latzin P, Tan H et al. High rhinovirus burden in lower airways of children with cystic fibrosis. *Chest* 2012 (in press).
- [5] Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, Michel S, Binia A, Agrawal R et al. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation. *J Clin Invest* 2012; 122 (10): 3629–34.
- [6] Johannesson B, Hirtz S, Schattlery J, Schultz C, Mall MA. CFTR regulates early pathogenesis of chronic obstructive lung disease in betaENaC-overexpressing mice. *PLoS One* 2012; 7 (8): e44059.
- [7] Gehrig S, Mall MA, Schultz C. Spatially resolved monitoring of neutrophil elastase activity with ratiometric fluorescent reporters. *Angew Chem Int Ed Engl* 2012; 51 (25): 6258–61.
- [8] Hector A, Kormann M, Kammermeier J, Burdi S, Marcos V, Rieber N et al. Expression and Regulation of Interferon-Related Development Regulator 1 (IFRD1) in Cystic Fibrosis Neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012.
- [9] Berger M, Hsieh CY, Bakele M, Marcos V, Rieber N, Kormann M et al. Neutrophils express distinct RNA receptors in a non-canonical way. *J Biol Chem* 2012; 287 (23): 19409–17.
- [10] Mays L, Ammon-Treiber S, Mothes B, Müller-Hermelink E, Mezger M, Beer-

Hammer S et al. Modified mRNA encoding Foxp3 protects against allergic asthma in mice through an IL-10-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2012 (in press).

[11] Kerzerho J, Wunsch D, Szely N, Meyer HA, Lurz L, Rose L, et al. Effects of systemic versus local administration of corticosteroids on mucosal tolerance. *J Immunol* 2012; 188 (1): 470–6.

[12] Davison HR, Taylor S, Drake C, Phuan PW, Derichs N, Yao C, et al. Functional fluorescently labeled bithiazole DeltaF508-CFTR corrector imaged in whole body slices in mice. *Bioconjug Chem* 2012; 22 (12): 2593–9.

[13] Peters M, Fritz P, Bufe A. A bioassay for determination of lipopolysaccharide in environmental samples. *Innate Immun* 2012; 18 (5): 694–9.

[14] Stieh M, Bufe A, Peters M. Proteolytic activity in cowshed dust extracts induces

C5a release in murine bronchoalveolar lavage fluids which may account for its protective properties in allergic airway inflammation. *Thorax* 2012 (in press).

[15] Albrecht M, Arnhold M, Lingner S, Mahapatra S, Bruder D, Hansen G, et al. IL-4 Attenuates Pulmonary Epithelial Cell-Mediated Suppression of T Cell Priming. *PLoS One*; 7 (9): e45916.

[16] Busse M, Krech M, Meyer-Bahlburg A, Hennig C, Hansen G. ICOS mediates the generation and function of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells conveying respiratory tolerance. *J Immunol* 2012; 189 (4): 1975–82.

[17] Dijkstra D, Hennig C, Witte T, Hansen G. Basophils from humans with systemic lupus erythematosus do not express MHC-II. *Nat Med* 2012; 18 (4): 488–9; author reply 489–90.

[18] Weckmann M, Moir LM, Heckman CA,

Black JL, Oliver BG, Burgess JK. Lamstatin – a novel inhibitor of lymphangiogenesis derived from collagen IV. *J Cell Mol Med* 2012.

[19] Raedler D, Illi S, Pinto LA, von Mutius E, Illig T, Kabesch M, et al. IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2012.

[20] Casaca VI, Illi S, Suttner K, Schleich I, Ballenberger N, Klucker E, et al. TBX21 and HLX1 polymorphisms influence cytokine secretion at birth. *PLoS One* 2012; 7 (1): e31069.

[21] Ballenberger N, Lluís A, von Mutius E, Illi S, Schaub B. Novel statistical approaches for non-normal censored immunological data: analysis of cytokine and gene expression data. *PLoS One* 2012; 7 (10): e46423.

[22] Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, et al. Prenatal and

early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (2): 523–30 e9.

[23] Trischler J, Merkel N, Konitzer S, Müller CM, Unverzagt S, Lex C. Fractionated breath condensate sampling: H(2)O(2) concentrations of the alveolar fraction may be related to asthma control in children. *Respir Res* 2012; 13: 14.

[24] Pandey R, Michel S, Tesse R, Binia A, Schedel M, Liming L, et al. Genetic variation in the TLR signaling pathway is associated with childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012 (in press).

[25] Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy *Allergy* 2012 (in press).

Aus der AG Infektiologie in der Pädiatrischen Pneumologie (Sprecher: Dr. med. Lutz Nährlich, Gießen)

Aktualisierung der „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ – Kurzform

Markus Rose, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Johannes Forster, St. Josefskrankenhaus, Kinderabteilung St. Hedwig, Freiburg i. Br.

Seit 1999 ist das Präparat Palivizumab zur saisonalen Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen \leq 35 Schwangerschaftswochen (SSW) im ersten Lebensjahr bzw. zusätzlich im zweiten Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit Bronchopulmonaler Dysplasie

(BPD) zugelassen, seit 2003 auch für „Kinder unter zwei Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern“ [3–5]. Seit Juni 2008 liegt eine „Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ von Palivizumab des Gemeinsamen Bundesausschusses vor [6].

Begründung für den Bedarf einer RSV-Prophylaxe

RSV ist der häufigste Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren. Besonders Kinder mit Frühgeburtlichkeit, chronischer Lungenerkrankung,

angeborenen Herzfehlern, neuromuskulären Erkrankungen, Immundefekten und chromosomalen Aberrationen 21 („Hoch-Risiko-Kinder“) können von einem schweren Verlauf betroffen sein [8]. So ist z.B. für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen bekannt, dass sie häufiger intensivmedi-

zinisch betreut und endotracheal beatmet werden müssen [9]. Andere bekannte Risikofaktoren sind das Alter unter sechs Monaten, Mehrlingsgeburt, männliches Geschlecht, Geschwisterkinder im Kleinkindalter, Rauchexposition durch Eltern und im Haushalt, niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus der Eltern, enge häusliche Verhältnisse, Unterernährung, positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen oder Asthma, niedrige RSV-Antikörper im Nabelschnurblut und Aufwachsen in Höhenlagen [8].

Durch die ESPED wurden in der Wintersaison 1999/2000 113 Kinder bis zu einem Alter von drei Jahren erfasst, die im Rahmen einer RSV-Infektion intubiert und beatmet werden mussten. Fünf dieser 113 intensivpflichtigen Patienten verstarben, drei während der Krankenhausbehandlung, zwei kurz danach [10]. Jeder fünfte Patient hatte die Infektion nosokomial erworben, jeder zweite war zu früh geboren (< 37 SSW). In einer Studie mit 1.568 prospektiv dokumentierten RSV-Hospitalisationen bei Kindern in Deutschland 1999–2005 [9, 11] waren 26 Prozent Frühgeborene, 3 Prozent hatten eine chronische Lungenerkrankung und 5 Prozent waren von einer neuromuskulären Erkrankung betroffen. Sieben der 1.568 RSV-erkrankten Kinder (0,4 Prozent) verstarben. Die dokumentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist bezogen auf die Häufigkeit der RSV-Infektion insgesamt gering.

Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von Palivizumab

Die biologische Wirksamkeit des humanisierten monoklo-

naligen IgG₁-Antikörpers Palivizumab wurde in vitro und in vivo im Tierversuch nachgewiesen: Palivizumab bindet das Fusions-Protein des Virus, das für das Eindringen in die Zelle wichtig ist [9]. Im Rahmen der Zulassungsstudien wurde die klinische Wirksamkeit bestätigt. Bei Anwendung in der Indikation hat sich gezeigt, dass in den Intervallen zwischen den ersten drei Injektionen die meisten „Durchbruchs-Erkrankungen“ stattfinden [16]. Dies wird den sich erst aufbauenden Antikörper-Spiegeln zugeschrieben. Daher sind die Vier-Wochen-Intervalle zum Prophylaxe-Beginn strikt einzuhalten. Aus dem genannten Grund kann auch die auf das Gewicht bezogene Dosierung aufgerundet und das Verwerfen von Resten vermieden werden.

Nach der Zulassung von Palivizumab wurden selten (>1/10.000 <1/1000) Apnoen und sehr selten (<1/10.000) anaphylaktische Reaktionen und Urtikaria beobachtet [5]. Im deutschen Palivizumab-Register, einer prospektiven Anwendungsbeobachtung niedergelassener Kinderärzte zur passiven Immunisierung mit Palivizumab [18], wurden bei 10.686 Kindern insgesamt 49.608 Injektionen dokumentiert. Das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse nach Palivizumab war sehr gering und lag bei 0,2 auf 1.000 Injektionen, am häufigsten traten Hautausschlag oder Dyspnoe auf.

In den meisten internationalen Empfehlungen besteht eine Übereinstimmung bezüglich der Empfehlung der RSV-Prophylaxe für Frühgeborene im ersten Lebensjahr mit chronischer Lungenerkrankung sowie für Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren mit hämodynamisch wirksamem Herzvi-

tium. Viele Leitlinien beziehen zusätzlich alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von ≤ 28 SSW unabhängig von zusätzlichen Risikofaktoren in die Prophylaxeempfehlungen mit ein. Darüber hinaus gibt es erhebliche Unterschiede bezüglich einer Empfehlung für Frühgeborene zwischen 29 und 35 SSW. Die im Folgenden gegebenen Empfehlungen sind nach hohem und mittlerem Risiko für schwere RSV-Erkrankungen abgestuft. Sie beruhen einerseits auf Risikofaktoren, die in Deutschland und Österreich vor der Zulassung der Prophylaxe mit Palivizumab ermittelt wurden [19, 26, 27], andererseits auf Risikofaktoren, die durch internationale und deutsche wissenschaftliche Publikationen belegt sind.

Stellungnahme zum kalkulierten Einsatz von Palivizumab

Ein hohes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden, haben Kinder

- im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung (Bedarf der O₂-Supplementation und/oder CPAP/Beatmung im Alter von 36 Wochen post menstruationem [39, 40]) bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden.
- im Alter von ≤ 12 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonal-arterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose

sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie).

Ein mittleres Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden, haben Kinder

- im Alter von ≤ 12 Monaten zum Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von ≤ 28+6 Schwangerschaftswochen geboren wurden.
- im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 34+6 SSW geboren wurden, mit mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: a) Entlassung aus der neonatologischen Primärversorgung direkt vor oder während der RSV-Saison, b) Kinderkrippenbesuch oder Geschwister in externer Kinderbetreuung, c) schwere neurologische Grunderkrankung.
- im Alter von ≤ 12 Monaten zum Beginn der RSV-Saison mit einer anderen Grunderkrankung mit schwerer Beeinträchtigung (z.B. anhaltendem O₂-Bedarf) der respiratorischen Kapazität (z.B. neuromuskuläre Erkrankung, Trisomie 21, Zwerchfellhernie) oder schwerer Immundefizienz.
- im Alter von > 12 bis ≤ 24 Monaten zum Beginn der RSV-Saison mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonal-arterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose) sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie.

Kein erhöhtes Risiko und somit keine Indikation zur RSV-

Immunglobulinprophylaxe weisen Kinder mit hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern auf, wie z.B. einem persistierenden Foramen ovale. Ferner weisen Herzfehler nach adäquater Korrektur (Operation/Intervention) kein erhöhtes Risiko mehr auf, wenn sie nicht noch wegen einer Herzinsuffizienz medikamentös behandelt werden müssen oder andere Risikofaktoren haben.

Prophylaxe-Empfehlung

Kinder mit hohem Risiko sollen, Kinder mit mittlerem Risiko können die Prophylaxe erhalten

Die erste Dosis der RSV-Prophylaxe bei stationären Patienten, z.B. Frühgeborenen in der Neonatal-pflege, sollte 48–72 Stunden vor Entlassung oder spätestens unmittelbar

nach der Entlassung erfolgen und kann zeitgleich mit aktiven Impfungen gegeben werden. Eine zu Beginn oder unter der Saison begonnene Prophylaxe sollte über die Saison durchgeführt werden, es sei denn, die Indikation trifft nicht mehr zu (z.B. nach Korrektur eines Herzfehlers).

Beginn und Ende der Prophylaxe sollen der aktuellen epidemiologischen Situation angepasst werden. Für eine Bestimmung des Prophylaxe-Beginns können als aktuelle epidemiologische Information die Aufnahme- und RSV-Nachweisraten virologischer Labore herangezogen werden. Allgemein kann bei einer Kinderklinik mittlerer Größe die RSV-Aufnahmerate (mindestens zwei RSV-erkrankte Kinder in einer Woche) als Indikator für den Beginn und die Dau-

er der RSV-Saison herangezogen werden.

Zusätzliche Maßnahmen für Risiko-Kinder sind unabhängig von der Größe des Risikos unbedingt empfehlenswert:

- sorgfältige Händehygiene aller Kontaktpersonen,
- Meidung von Zigarettenrauch, größeren Menschenansammlungen und Kinderkrippen,
- Ernährung mit Muttermilch,
- Gripeschutzimpfung.

Die vollständige Version der Leitlinie ist unter der AWMF-Registernr. 048/012 einzusehen bei www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/048-012.html.

Autoren der Leitlinie (*federführend): Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Markus A. Rose, Stefan Zielen); Deutsche Gesellschaft für

Pädiatrische Infektiologie (Johannes Forster*, Johannes Liese*); Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (Alfred Hager); Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (Egbert Herting); Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (Klaus Deichmann); Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. (Katarina Eglin)

Literatur beim Verfasser.

*Prof. Dr. med. Markus A. Rose, M.P.H.
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
E-Mail: Markus.Rose@kgu.de*

*Prof. Dr. med. Johannes Forster
St. Josefskrankenhaus
Kinderabteilung St. Hedwig
Sautierstr. 1, 79104 Freiburg
E-Mail: Johannes.Forster@rkk-klinikum.de*

Aus der AG Kinderbronchoskopie (Sprecher: Prof. Dr. med. Thomas Nicolai, München)

Qualitätssicherung: Erfassung schwerer Komplikationen bei Bronchoskopien

Thomas Nicolai, Dr. von Haunersches Kinderspital München

Bernd Hinrichs, Helios Mariahilf Klinik Hamburg, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin

Seit der Einführung der flexiblen Bronchoskopie in die Pädiatrie ist diese zu einem unverzichtbaren und häufig an-

gewendeten Bestandteil des therapeutischen und diagnostischen Armamentariums bei Lungenerkrankungen gewor-

den. Wie durch verschiedene, weltweit an unterschiedlichen Orten durchgeführte Beobachtungsstudien gezeigt wurde, ist

diese Methode ein im Prinzip sicheres, in allen Altersstufen anwendbares Verfahren. Dennoch muss, wie bei allen an-

deren invasiven diagnostischen Maßnahmen, ausreichende Vorsicht in der Indikationsstellung und Durchführung vorherrschen, damit nicht seltene, dann jedoch höchst schwerwiegende Komplikationen dem Patienten schaden (Abb. 1). Zudem dürfen nicht durch fehlerhafte Indikationsstellung oder technische Missgriffe in der Durchführung wichtige Diagnosen übersehen oder Befunde falsch bewertet werden, sodass Patienten aus den darauf erfolgenden Therapieentscheidungen entweder keinen Nutzen ziehen oder ihnen sogar ein klinisch relevanter Schaden zugefügt wird.

Erfassung der Ereignisse per Mitgliederbefragung

Deshalb werden einzelne Fehlermöglichkeiten und schwerwiegendere Komplikationen, die in den vergangenen zehn Jahren aufgetreten sind, mithilfe einer Befragung aller Arbeitsgruppenmitglieder erhoben. Das Ziel dieser Zusammenfassung ist es, durch die Sensibilisierung der Anwender einen Schutz des Patienten vor eben diesen seltenen, aber vermeidbaren Komplikationen zu ermöglichen. Es sollen explizit keine Inzidenzuntersuchungen oder prospektive Beobachtungsstudien durchgeführt werden, sondern eben diese sehr seltenen und manchmal in kein Raster passenden Ereignisse erfasst werden. Hieraus wird eine vom Einzelfall abstrahierte und verfremdete Fallserie konstruiert, in der die individuellen Entstehungsmechanismen aufgezeigt werden und mögliche Präventionsstrategien diskutiert werden können. Dieses „Lehrmaterial“ soll den AG-Mitgliedern und bei den Kursen der GPP zur Bronchoskopie zur Verfügung stehen.

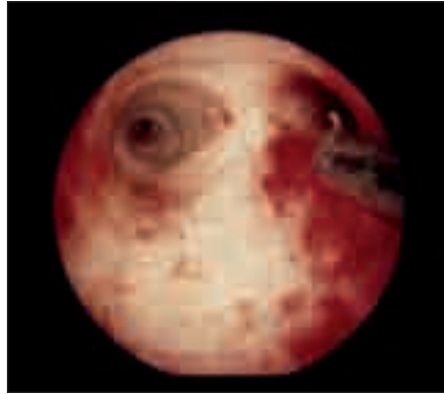


Abb. 1: Blutung in der Trachea.



Abb. 2: Fremdkörperbronchoskopie.



Abb. 3: Starres Bronchoskop mit Biopsie.



Abb. 4: Starres Bronchoskop.

Starre Bronchoskopien und Fremdkörperextraktion

Anlässlich der AG-Sitzung zur GPP-Jahrestagung 2012 wurde diskutiert, dass außerhalb von Fremdkörperbronchoskopien (Abb. 2) kaum noch starre Bronchoskopien (Abb. 3) bei Kindern durchgeführt werden und dadurch das notwendige Know-how verlorenzugehen droht. Es wurde einerseits eine Befragung der Mitglieder bezüglich der Technik bei Fremdkörperaspiration(-sverdacht) geplant, andererseits soll bei künftigen GPP-Tagungen ein geteilter Kurs bzw. ein zweiter Kurs mit starrem Instrumentarium (Abb. 4) angeboten werden. Die Entwicklung des Kursformates und der technischen Geräte (Abb. 5) (vor allem Puppen) ist derzeit in Entwicklung.

Prof. Dr. med. Thomas Nicolai
Kinderklinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München
Lindwurmstr. 4
80337 München
E-Mail: Thomas.Nicolai@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Bernd Hinrichs
Helios Mariahilf Klinik
Hamburg, Abteilung für
Kinder- und Jugendmedizin
Stader Straße 203 c
21075 Hamburg
E-Mail: bernd_hinrichs@web.de



Abb. 5: Starre interventionelle Tracheoskopie.

Aus der AG Lungenfunktion (Sprecherin: PD Dr. med. Christiane Lex, Halle)

Die „Global Lung Function Initiative“: Neue internationale Referenzwerte, neue Vergleichsparameter

Christiane Lex, Martin-Luther-Universität Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Michael Barker, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin

Aus dem diagnostischen Handwerkszeug des Kinderpneumologen ist die Spirometrie als Basismethode zur Funktionsdiagnostik nicht wegzudenken. Ihre praktische Durchführung und Qualitätskontrolle ist in gemeinsamen Leitlinien von European Respiratory Society (ERS) und American Thoracic Society (ATS) exakt standardisiert [1]. Im Gegensatz dazu herrscht bei der Auswahl valider Referenzwerte und der Art der vergleichenden Auswertung eine erhebliche Variation, die in den vergangenen Jahren mehrfach Anlass zur Diskussion innerhalb der Arbeitsgruppe Lungenfunktion war. Vielen Kolleginnen und Kollegen sind die Fallstricke der Interpretation von „Prozent-des-Sollwertes“-Ergebnissen gerade beim bodyplethysmografischen Atemwegswiderstand, bei Kindern mit extremen Körperproportionen, bei Jugendlichen im Pubertätswachstum und am Übergang zum 18. Lebensjahr vertraut. Diese könnten nun der Vergangenheit angehören, denn eine internationale Arbeitsgruppe hat sich dieses wichtigen Themas angenommen und neue Daten sowie Verfahrensvorschläge veröffentlicht, die in

diesem Beitrag kurz dargestellt werden sollen.

Sprünge bei den Sollwerten

Die im deutschsprachigen Raum üblicherweise verwendeten Referenzwerte stammen aus den 70er [2], 80er [3] oder 90er Jahren [4] und werden auf der Basis von Geschlecht, Körperlänge und Alter berechnet, im Vorschulalter teilweise aus extrapolierten Daten. In den vergangenen 40 Jahren haben sich jedoch die Entwicklung von Körperbau und Pubertätswachstum im Altersverlauf verändert. Zudem kann die Eingabe in ganzen Jahren zu relevanten Sprüngen der errechneten Sollwerte führen. Zuverlässigere Sollwerte sollten sich also auf aktuelle Daten und eine genaue Altersangabe stützen. Hierzu wurden in verschiedenen Ländern der Welt Multicenterstudien zur Generierung neuer Referenzwerte initiiert. Die britische Initiative „Asthma UK“ hat 2009 Referenzwerte für kaukasische Kinder veröffentlicht [5]. Im Rahmen der deutschen Studie „LUNOKID“ wurden in Wesel, Düsseldorf und Hannover Daten für Spirometrie und exhalierendes NO

an 1.941 gesunden Kindern erhoben [6].

Multi-ethnische Normwertgleichungen für alle Altersgruppen

Bei der ERS-Jahrestagung 2008 wurde eine Arbeitsgruppe, die Global Lung Function Initiative (GLI), mit dem Ziel gegründet, global gültige Referenzwerte unter Einbeziehung aller Altersgruppen und Ethnizitäten zu erstellen. Mit Monika Gappa und Joachim Kühr waren in der ERS-Arbeitsgruppe auch zwei deutsche Kinderpneumologen vertreten. Im Rahmen ihrer Arbeit wurden Datensätze aus 70 Ländern (einschließlich der LUNOKID-Studie) integriert. Die Veröffentlichung der ersten Ergebnisse im Sommer 2012 [7] markiert einen Meilenstein in der Qualitätsverbesserung spirometrischer Diagnostik: Erstmals stehen für alle Altersgruppen multi-ethnische Normwertgleichungen für die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekunden- sowie 0.75-Sekunden-Kapazität (FEV_1 , $FEV_{0.75}$) und deren Verhältnis zur FVC sowie expiratorische Flusswerte bei 75% bzw. zwischen 25 und 75% der FVC (FEF_{75} , FEF_{25-75}) zur Verfü-

gung. Als Berechnungsgrundlage dienen Daten von 74.187 gesunden Nichtraucher im Alter zwischen drei und 95 Jahren. Dabei können fünf ethnische Gruppen ausgewählt werden: Kaukasisch, afrikanisch-amerikanisch, südostasiatisch, nordostasiatisch und anders/gemischt. Im Vergleich zwischen den o.g. „alten“ und den „neuen“ Sollwerten der GLI wurden Unterschiede im Median von -6.5% bis 4.5% festgestellt [8]. Diese waren besonders eindrucksvoll am 18. Geburtstag der Patienten: Hier konnten Quanjer et al. belegen, dass Sprünge zwischen -14% und +38% zu verzeichnen waren, wenn identische Spirometrie-Ergebnisse für Patienten im Alter von 17.99 Jahren auf Referenzwerte für Jugendliche oder im Alter von 18.0 Jahren auf Erwachsenenwerte bezogen wurden [8].

Implementierung der neuen Normwerte

Die Webseite der GLI unter www.lungfunction.org bietet eine Fülle von Detail-Informationen, Publikations-Links und einen kostenlosen Download sowohl der Normwertgleichungen als auch einer selbst



Abb. 1: GLI 2012 Desktop Software For Individual Calculations, [www.lungfunction.org] – klinisches Beispiel.

entwickelten Interpretations-Software (GLI 2012 Desktop Software For Individual Calculations, siehe Abb. 1). Hiermit können individuelle Patientenwerte eingegeben und mit den Referenzwerten der Datenbank verglichen werden. Bei den errechneten Werten wird zusätzlich zum % vom Sollwert auch die untere Normwertgrenze („lower limit of normal“ = LLN), der Z-Score und die Perzentile angegeben. Diese von der Wachstumskurve bekannten Parameter berücksichtigen neben dem Mittelwert auch den Variationskoeffizienten in der gleichaltrigen Bezugspopulation. Der Z-Score gibt etwa an, um wie viele Standardabweichungen ein gemessener Wert vom Referenzwert abweicht. Das integrierte Piktogramm zeigt an, ob sich der individuelle Patientenwert in dem von ERS und ATS als Normbereich empfohlenen 90%-Referenzbereich (mit Z-Scores

zwischen -1.645 [=LLN] und +1.645) befindet. Zusätzlich ist der 95%-Referenzbereich (Z-score zwischen -2 und +2) markiert, der bei Patienten ohne vorangehenden Nachweis einer Atemwegserkrankung zur Entscheidungsfindung herangezogen werden sollte.

Die GLI-Normwertgleichungen werden derzeit von allen namhaften Geräteherstellern in ihre neuesten Software-Versionen integriert. Eine detaillierte Aufstellung zu den Konditionen der unterschiedlichen Firmen findet sich ebenfalls unter www.lungfunction.org/manufacturers.html. Viele Hersteller bieten ein Upgrade ihrer Software kostenlos an. Die Arbeitsgruppe Lungenfunktion empfiehlt allen Ärzten, die in ihrer Praxis oder Klinik Spirometrien durchführen, eine Implementierung der neuen GLI-Normwerte in ihre Geräte nach Rücksprache mit dem Her-

steller. Dies erhöht die Validität von Lungenfunktions-Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen und somit letztlich auch die Qualität der individuellen Patientenbetreuung und Therapie.

*PD Dr. med. Christiane Lex
Martin-Luther-Universität Halle/Saale,
Universitätsklinik und
Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin,
Pädiatrische Pneumologie/
Allergologie
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)
E-Mail: christiane.lex@uk-halle.de*

*PD Dr. med. Michael
Barker
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin, HELIOS
Klinikum Emil von Behring
Walterhöferstr. 11
14165 Berlin
E-Mail: michael.barker@helios-kliniken.de*

Literatur auf der folgenden Seite



Prof. Dr. Johannes
Wenner

Ausschreibung Johannes-Wenner- Forschungs- preis 2014

Die Deutsche Lungenstiftung (DLS) lobt erneut den Johannes-Wenner-Forschungspreis 2014 in Höhe von 15.000,00 Euro aus. Mit diesem Preis sollen insbesondere Forschungs- und Projektarbeiten unterstützt werden, die der Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Praxis dienen. Kandidatinnen und Kandidaten jeden Alters können sich bewerben oder vorgeschlagen werden. Der Preis wird 2014 im Rahmen der 36. Tagung Jahrestagung der GPP vergeben.

Vorgelegt werden sollten von den Kandidatinnen und Kandidaten eine kurze Beschreibung ihres Projektes bzw. ihrer Forschungsarbeit (maximal vier Seiten, inklusive Arbeitsprogramm, Methoden und kurzer Zusammenfassung) sowie Lebenslauf und Literaturverzeichnis. Die genauen Kriterien sind auf der Homepage der GPP einzusehen. Bewerbung bzw. Vorschläge für Bewerber sollten bis zum 31.12.2013 an die Vorsitzende der GPP Frau Prof. Dr. med. Gesine Hansen postalisch (Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Carl-Neubergstr.1, 30625 Hannover) oder per e-mail (gpp@mh-hannover.de) eingereicht werden. Das Preisgremium freut sich auf viele Bewerbungen bzw. Vorschläge.

Literatur

[1] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardization of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319–338.

[2] Zapletal A, Paul T, Samanek N. Die Bedeutung heutiger Methoden der Lungenfunktionsdiagnostik zur Feststellung einer Obstruktion der Atemwege bei Kindern und Jugendlichen. Z Erkrank Atm Org 1977; 149: 343–37.

[3] Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 725–734.

[4] Quanjer PhH, Borsboom GJJM, Brunekreef B et al. Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. Pediatr Pulmonol 1995; 19: 135–142.

[5] Stanojevic S, Wade A, Cole TJ et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 547–552.

[6] Berdel D, Beckmann C, von Berg A et al. Erhebung von Lungenfunktionsnormalwerten (Spirometrie) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Die LUNOKID-Studie. Atemw Lungenkrankh 2010; 36: 395–404.

[7] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95 year age range: the Global Lung Function 2012 equations. Eur Respir J 2012; 40: 1324–1343.

[8] Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J, on behalf of the Global Lung Initiative. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. Eur Respir J 2012; 40: 190–197.

Aus der AG Lungentransplantation (Sprecher: Prof. Dr. Thomas Frischer, Wien)

Neue Listung für Lungentransplantationen bei Eurotransplant

Thomas Frischer, Medizinische Universität Wien, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Die Lungentransplantation (LTX) bei Kindern und Jugendlichen stellt nach wie vor eine ausgesprochen seltene Therapiemaßnahme dar. Die Registry Daten des ISHLT (The International Society for Heart & Lung Transplantation [1]) weisen im Jahr 2010 126 Patienten im Alter bis 18 Jahren aus, die einer LTX unterzogen wurden. Die Mehrheit dieser Patienten war zwischen zwölf und 17 Jahren alt, nur 30 Kinder zwischen einem und elf Jahren und weniger als zehn Kinder unter einem Jahr.

Indikationen für LTX im Kindesalter

Die häufigste Indikation für eine LTX unter dem fünften Lebensjahr mit rund 35 Prozent stellt die primäre pulmonale Hypertension dar, während im jugend-

lichen Alter ab zwölf Jahren die CF der häufigste Grund für eine LTX ist (71 Prozent). Von der Gesamtzahl an Lungentransplantationen im Erwachsenenalter ist die CF mit rund 25 Prozent die zweithäufigste Indikation nach der COPD.

Lebenserwartung nach LTX unbefriedigend

Derzeit bieten 40 bis 45 Zentren weltweit die LTX bei Kindern an, wobei nur ganz wenige Zentren mehr als eine bis vier LTX/Jahr in diesem Altersspektrum durchführen. Nimmt man die Daten der ISHLT, so zeigt sich, dass die Lebenserwartung nach LTX unverändert unbefriedigend ist. Nur 50 Prozent der Patienten überleben länger als 4,7 Jahre. Kinder unter elf Jahren haben ein etwas besseres Überleben

mit 50 Prozent über 6,2 Jahre. Die Daten aus den deutschsprachigen Zentren sind etwas besser. So liegt das Fünf-Jahrespost-LTX-Überleben für CF-Patienten in der Schweiz [2] ab einem LTX-Datum nach 2000 bei deutlich über 60 Prozent. Die 20-jährige Erfahrung in Wien zeigt, dass bei Kindern und Jugendlichen, die nach 1999 ein Lungentransplant erhalten haben, das 5-Jahres-Überleben bei ca. 70 Prozent liegt [3].

Listung nach Lung Allocation Score

Seit Dezember 2011 hat sich die Listung für eine LTX in den Eurotransplant-Mitgliedstaaten (Niederlande, Belgien, Luxemburg, Deutschland, Österreich, Slowenien, Kroatien) geändert. Während vor 2011 nach Dring-

lichkeit (urgency) gereiht wurde, ist seit 2011 der Lung Allocation Score (LAS) in Kraft [4]. Dieser Score, der online schnell für den eigenen Patienten berechnet werden kann, berücksichtigt neben dem aktuellen Gesundheitszustand auch die Erfolgswahrscheinlichkeit einer LTX je nach Diagnose, wobei das LTX-Benefit dem Überleben auf der Warteliste gegenübergestellt wird, sodass eine Diagnose, bei der ein rasch progredienter Verlauf zu befürchten ist, eine höhere Punkteanzahl bekommt. Kinder unter dem zwölften Lebensjahr erhalten automatisch einen Score von 100, was mit der früheren „high urgency“-Listung zu vergleichen ist. Bei Kindern über zwölf Jahren besteht aber das Problem, dass sie bei der derzeit gültigen Version des LAS nur sehr schwer eine

hohe Punktezahl bekommen. In solchen Fällen gibt es die Möglichkeit des sogenannten „exceptional LAS“, bei dem durch ein Panel von Transplantexperten eine Entscheidung über eine mögliche Vorreihung getroffen werden kann.

*Prof. Dr. med. Thomas Frischer
Medizinische Universität
Wien, Klinik für Kinder- und
Jugendheilkunde
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien, Österreich
E-Mail: thomas.frischer@
meduniwien.ac.at*

Literatur

[1] www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry

[2] Hofer M, Benden C, Inci I, Schmid C, Irani S, Speich R, Weder W, Boehler A. True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: the Zurich experience. *J Heart Lung Transplant* 2009 Apr; 28 (4): 334–9.

[3] Gruber S, Eiwegger T, Nachbaur E, Tiringir K, Aigner C, Jaksch P, Keplinger M, Klepetko W, Lang G, Taghavi S, Graf A, Eichler I, Frischer T, Szépfalusi Z. Lung transplantation in children and young adults: a 20-year single-centre experience. *Eur Respir J* 2012 Aug; 40 (2): 462–9.

[4] www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=las_practical_info

Aus der AG Mukoviszidose (Sprecher: Dr. med. Lutz Nährlich, Gießen)

Vom Screening über die Diagnose zur Behandlung der Mukoviszidose

Lutz Nährlich, Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Jutta Hammermann, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden

Seit vielen Jahren beteiligt sich die AG Mukoviszidose der GPP u. a. an der Leitlinienentwicklung und dem Anerkennungsverfahren von Mukoviszidose-Einrichtungen. Mit der Einführung regionaler Screeningprogramme und der Hoffnung auf ein deutschlandweites Screening verbinden sich unsere Einzelinitiativen nun zu einem Ganzen.

Generelles Neugeborenencreening?

Seit 2008 wird in Deutschland im Gemeinsamen Bundesausschuss ein generelles Neugeborenencreening auf Mukoviszidose beraten. Unsere Nachbarländer Schweiz (www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/.../38-39).

Österreich, Tschechien, Polen, Niederlande und Frankreich haben die Untersuchung bereits in die nationalen Screeningprogramme integriert. Neben den bekannten regionalen Programmen in Dresden [1], Heidelberg [2] und Hessen wurde in Mecklenburg-Vorpommern im Oktober 2012 ein erstes landesweites Screeningprogramm im Rahmen eines EU-geförderten Projektes in Zusammenarbeit mit Polen begonnen (www.medicin.uni-greifswald.de/fileadmin/user_upload/presse/2012/medieninformation_56_15102012.pdf). Damit werden heute schätzungsweise 15 Prozent aller Neugeborenen in Deutschland auf Mukoviszidose gescreent. Die generelle Einführung in Deutschland erscheint nun hof-

fentlich nur als eine Frage der Zeit.

Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“

Ein erfolgreiches Screening ist ohne eine qualitätskontrollierte Bestätigungsdiagnostik nicht denkbar. In diesem Sinne ist die S2-Konsensus-Leitlinien „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026/023) ein wichtiger Baustein, der Vorgaben zur standardisierten Durchführung des Schweißtests macht sowie den Stellenwert der elektrophysiologischen Diagnoseverfahren und der genetischen Untersuchungsverfahren beschreibt. Die seit 2009 bearbeitete Leitlinie zur Diagnose der Mukoviszidose wurde am 26.11.2012 den Vorständen der beteiligten 14

Fachgesellschaften zur Verabschiedung vorgelegt. Das Ziel einer deutschsprachigen Leitlinie wurde durch die Beteiligung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie verwirklicht. Eine Version für betroffene Patienten bzw. Eltern ist auf Anregung der Patientenvertreter nach Verabschiedung der Leitlinie geplant. Wir hoffen, diese Leitlinie bei der GPP-Jahrestagung in Lübeck in der verabschiedeten Version vorstellen zu können.

Anerkennung von Mukoviszidose-Einrichtungen

Der Erfolg eines Screeningprogrammes mit einer frühen Dia-

gnosestellung hängt aber entscheidend von den Behandlungszentren mit einem spezialisierten multidisziplinären Team (Ärzte, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Sozialpädagogen, Psychologen, Ernährungsberater, Mikrobiologen) ab. An diesem Punkt setzt unsere Bemühung um die Anerkennung von Mukoviszidose-Einrichtungen anhand struktureller und qualitätsorientierter Kriterien an. Der Mukoviszidose e.V. hat ein neues Anerkennungsverfahren initiiert, das von Mitgliedern aller Behandlergruppen aus dem TFQ-Beirat für Therapieförderung und Qualität (TFQ) in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Qualitätsmanagement in Hannover entwickelt wurde und seit 2010 durchgeführt wird. In der Vorstandssitzung der GPP am 14.9.2012 wurde die Beteiligung der GPP unter Berücksichtigung eines verbesserten Datenschutzes und der Einrichtung eines Zertifizierungskomitees aus Vertretern von DGP, GPP und des Mukoviszidose e.V. beschlossen (Abb. 1). Diese Vorschläge wurden vom TFQ-Beirat des Mukoviszidose e.V. am 30.10.2012 gebilligt. Damit ist der Weg frei für die Überarbeitung der Kriterienkataloge für die Anerkennung. Die Zustimmung aller Beteiligten vorausgesetzt, soll das überarbeitete Anerkennungsverfahren ab 1.4.2013 umgesetzt werden. In diesem Zusammenhang soll auch die Anerkennung von CF-Rehakliniken in enger Abstimmung mit der AG Pädiatrische Rehabilitation der GPP erfolgen.

Präventive Wirksamkeit von inhalativem hypertenem Kochsalz

Letztendlich werden die Erfolge eines Neugeborenencreenings



Abb. 1

auch daran gemessen, ob dadurch ein günstiger Krankheitsverlauf und eine bessere Langzeitprognose für CF-Patienten erreicht werden kann. Um diese Frage zu beantworten, wurde in einem Verbund der CF-Zentren in Heidelberg (Studienleitung), Hannover, Gießen und Lübeck im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) eine klinische Phase-2-Studie zur präventiven Wirksamkeit von inhalativem hypertenem Kochsalz bei Säuglingen mit CF begonnen (NCT01619657 – ClinicalTrials.gov). Diese Studie wird erstmals neben der Sicherheit und Verträglichkeit auch die Wirksamkeit von präventivem hypertenem Kochsalz auf die Lungenfunktion (Multiple Breath Washout zur Bestimmung des Lung Clearance Index) sowie strukturelle Lungenver-

änderungen (Lungen-MRT) erfassen.

Leitlinie zur Behandlung von Mukoviszidose

Ein weiterer Baustein unserer Bemühungen ist die evidenzbasierte Behandlung der Lungenerkrankung. Ein erstes Modul beschäftigt sich mit der Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Diese Leitlinie wird von Prof. Frank-Michael Müller und Dr. Ernst Rietschel koordiniert und in Form einer S3-Leitlinie erstellt. Im Februar 2012 fand ein weiteres Konsensustreffen statt. Nach abschließender Überarbeitung soll das Manuskript Ende 2012/Anfang 2013 den Vorständen der Fachgesellschaften zur Verabschiedung vorgelegt werden.

Über viele Jahre haben wir gemeinsam diese einzelnen Projekte vorangetrieben, die sich nun zu einem Ganzen zusammenfügen und den Behandlern, aber auch den Eltern den Weg vom Screening über die Diagnose bis hin zur Therapie in einer nach Qualitäts- und Strukturmerkmalen ausgewiesenen Mukoviszidose-Einrichtung aufzeigen. Den Herausforderungen des Screenings können wir nur gemeinsam begegnen. Die Weiterentwicklung der Leitlinien und die Diskussion gemeinsamer Projekte sind von großer Bedeutung, um den Erfolg einer frühen Diagnosestellung durch ein Screening zu sichern und zu dokumentieren.

Dr. Lutz Nährlich
Universitätsklinikum Gießen,
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin,
Abteilung Allgemeine
Pädiatrie und Neonatologie
Feulgenstr. 12, 35385
Gießen
E-Mail: lutz.naehrlich@paedi-
at.med.uni-giessen.de

Dr. Jutta Hammermann
Universitätsklinikum Carl
Gustav Carus, Klinik und
Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
E-Mail: jutta.hammermann@
uniklinikum-dresden.de

Literatur:

- [1] Stopsack M, Hammermann J. Neugeborenencreening auf Mukoviszidose – Pro und Kontra. Monatsschr Kinderheilkd 2009; 1-9.
- [2] Sommerburg O et al. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. J Inherit Metab Dis 2010 Oct; 33 (Suppl 2): S263-71.

Aus der AG Pneumologische Rehabilitation (Sprecher: Dr. med. Thomas Spindler, Wangen)

Deutsche Rentenversicherung bekennt sich klar zur Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen

Thomas Spindler, Fachkliniken Wangen

Im Rahmen der Kostendiskussionen der Sozialversicherungen kam es in den vergangenen Jahren immer wieder zur Grundsatzfrage, ob und wenn ja, ab welchem Alter die Kostenübernahme von Rehabilitationsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen zum Aufgabenbereich der Deutschen Rentenversicherung (DRV) gehört. 2012 erfolgte mit Blick auf eine spätere uneingeschränkte Erwerbsfähigkeit chronisch kranker Kinder und Jugendlicher eine eindeutige und positive Positionierung der DRV zur Kinder- und Jugendlichenrehabilitation. Dies drückt sich in einem offiziellen „Positionspapier“ der gesetzlichen Rentenversicherung vom 1.7.2012 aus, das die medizinische Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen als ein wichtiges Instrument zur Integration in Schule und Ausbildung sowie zur späteren Eingliederung in das Erwerbsleben definiert und ihr deshalb einen hohen Stellenwert in der gesundheitlichen Versorgung zuerkennt.

Zugang von Familien mit niedrigem Sozialstatus

Durch die Verbesserung der

ambulanten Versorgung z.B. durch die DMPs haben sich allerdings Verschiebungen der Indikationen und insbesondere auch eine Zunahme der Mehrfachindikationen und psychosozialen Begleitprobleme ergeben. Hierdurch sind die Anforderungen an die Kinder- und Jugendlichenrehabilitation komplexer geworden.

Bei den „Psychischen Störungen“ als Haupt- oder Begleitdiagnose, die in den vergangenen zehn Jahren zugenommen haben, ist weiterhin ein hoher Rehabilitationsbedarf zu erwarten. Bei diesen Störungen wie auch bei der Adipositas sind vermehrt Kinder und Jugendliche aus Familien mit niedrigem Sozialstatus und/oder Kinder mit beidseitigem Migrationshintergrund betroffen. Vor dem Hintergrund, dass von beiden Gruppen präventive Maßnahmen sehr selten in Anspruch genommen werden, kann hier stationäre Rehabilitation zu einer deutlichen Verbesserung der medizinischen Versorgung beitragen.

Da aber auch zu vermuten ist, dass diese „Nicht-Inanspruchnahme“ auch auf die Antragstellung von Rehabilitationsleistungen übertragbar ist, ent-

spricht die Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen in diesen Indikationen wohl nicht dem Bedarf. Hier müssen Initiativen ergriffen werden, um diese Zielgruppen besser zu erreichen, z.B. durch Vereinfachung der Zugangswege oder Entbürokratisierung der Antragstellung.

Vernetzung mit ambulanter Vor- und Nachsorge

Ein weiteres Problem wird im Positionspapier ebenfalls angesprochen: Die noch unzureichende Vernetzung stationärer Rehabilitation mit ambulanter Vor- und Nachsorge. Sozialrechtlich ist das Leistungsspektrum der DRV auf den stationären Bereich beschränkt. Zu Recht fordert die DRV deshalb ein höheres Engagement und eine verbesserte Zusammenarbeit mit den gesetzlichen Krankenkassen, deren klarer Auftrag ja im Bereich der ambulanten Versorgung liegt. Hier muss aber noch viel erarbeitet werden, insbesondere im Bereich gemeinsamer inhaltlicher und qualitativer Strukturen. Hier leistet die DRV viel Pionierarbeit, während die inhaltliche Qualität von Maßnahmen der GKV häu-

fig hinter Marketingaspekten zurücksteht.

Im Positionspapier der DRV werden für Rehabilitation acht Thesen formuliert und in einem begleitenden Text erläutert. Das gesamte Papier kann als pdf-Datei aus dem Netz auf der Seite der DRV heruntergeladen werden (www.deutsche-rentenversicherung.de).

Zertifizierung der Reha-Einrichtungen zur Betreuung der Mukoviszidose: Stand 2012

Im Jahre 2012 wurde vom AK Reha des Muko e.V. ein Kriterienkatalog zur Zertifizierung qualifizierter Einrichtungen zur Rehabilitation von Patienten mit CF erstellt. Diese vorläufige Fassung wurde dann der AG Rehabilitation und der AG Mukoviszidose der GPP zur Stellungnahme und Überarbeitung vorgelegt. Die GPP hat hierbei insbesondere Wert gelegt auf die pädiatrischen Aspekte, die kinderpneumologische Kompetenz und die Umsetzbarkeit in den Einrichtungen. Die Überarbeitungsvorschläge sind derzeit im Umlauf in den AGs sowie im AK Reha des Muko e.V.

Neben den oben genannten inhaltlichen Kriterien ist für die GPP die aktive Beteiligung am Zertifizierungsverfahren grundsätzliche Voraussetzung für eine Überlassung des Logos der Fachgesellschaft. Zu hoffen bleibt, dass die grundsätzlich richtige Idee einer Qualitätssicherung von CF-Reha-Einrichtungen nicht an zu hoch angesetzten Forderungen oder an Formalitäten scheitert. Es ist geplant, die Standards im Rahmen der Vorstandssitzung bei der GPP-Jahrestagung in Lübeck zu besprechen und gegebenenfalls zu verabschieden.

Schulungsstandards für Mukoviszidose – auch in der stationären Rehabilitation

Im August 2012 hat sich in Berlin die Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidose-Schulung im Rahmen eines bundesweiten Arbeitstreffens zur Patientenschulung bei Mukoviszidose gegründet. Ziel der interdisziplinären AG ist es, die Versorgung von Mukoviszidose-Betroffenen im Kindes- und Jugendalter und ihrer Familien mittels Schulung zu verbessern. Langfristig soll es

möglich sein, auch die Schulung von betroffenen Erwachsenen und ihren Angehörigen in den Aufgabenbereich der AG aufzunehmen. Die AG Mukoviszidose-Schulung ist seit November 2012 im Arbeitskreis Psychosoziales Forum des Mukoviszidose e.V. als eine eigenständige interdisziplinäre Arbeitsgruppe integriert. Die Arbeitsgruppe hat sich die Entwicklung einer strukturierten Patientenschulung sowohl im ambulanten als auch im rehabilitativen Bereich zur Aufgabe gestellt. Ziel ist es, mittels eines Qualitätshandbuchs die

Patientenschulung bei Mukoviszidose in Rehabilitationseinrichtungen zu standardisieren und qualitativ auf hohem Niveau zu sichern.

*Dr. med. Thomas Spindler
Fachkliniken Wangen,
Waldburg-Zeil-Kliniken
Am Vogelherd 14
88239 Wangen
E-Mail: thomas.spindler@wz-
kliniken.de*

Aus der AG Psychogene und funktionelle Atemstörungen (Sprecher: Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, Berlin)

Dysfunktionelle respiratorische Symptome

Bodo Niggemann, Berlin

Am 11. und 12. Mai 2012 trafen sich elf Mitglieder der AG „Psychogene und funktionelle Atemstörungen“ zu einem ersten „Schweriner Workshop“, der von dem Psychologen Gerald Ullrich organisiert und geleitet wurde. Als Programmpunkte wurden dabei

(a) mit der in psychogenen Atemstörungen erfahrenen Physiotherapeutin Dorothea Pfeiffer-Kascha das Beurteilen von Atemmustern geübt,

(b) mit Gerald Ullrich über die Vermittlung psychologischer Inhalte durch Ärzte gesprochen,

(c) über mögliche psychologische Gemeinsamkeiten der Patienten mit psychogenen und funktionellen Atemstörungen diskutiert und

(d) das erste zu charakterisierende Krankheitsbild „Habituelles Husten“ weiter entwickelt.

Am 12. Oktober 2012 fand dann

während des Deutschen Allergie-Kongresses in München ein weiteres Treffen der AG „Psychogene und funktionelle Atemstörungen“ statt. Dabei wurde das erste in Bezug auf eine Definition und das praktische diagnostische und therapeutische Vorgehen zu charakterisierende Krankheitsbild „Habituelles Husten“ finalisiert. Darüber hinaus wurde über die Nomenklatur und Einteilung der verschiedenen Krankheiten diskutiert.

In Zukunft soll als Oberbegriff „Dysfunktionelle respiratorische Symptome“ benutzt werden. Es ist geplant, am 7. und 8. Juni 2013 einen zweiten „Schweriner Workshop“ abzuhalten – ebenfalls im kleinen Rahmen und mit Klausurcharakter.

Ziele der Arbeitsgemeinschaft

Die AG ist eine interdisziplinäre AG, die Kinder-Pneumolog(inn)

en, Psycholog(inn)en und Physiotherapeut(inn)en zusammenführt. Die AG hat sich verschiedene Ziele gesetzt, die z.T. schon in Angriff genommen wurden:

- Diagnosekriterien für die einzelnen Erkrankungen zu standardisieren und zu validieren,
- eine Therapeuten-Liste für ein Netzwerk, aber auch für eine flächendeckende Versorgung, aufzubauen,
- eine Literatur-Datenbank aufzubauen und Literatur auszu-

- tauschen,
- sich bei den GPP-Kongressen mit eigenen Sitzungen einzubringen,
- sobald möglich eine gemeinsame Datenbank aufzubauen, um anhand standardisierter Diagnosen und größerer Patientenkollektive Fragestellungen zu beantworten;
- damit könnten auch Patientenbefragungen in Bezug auf Katamnesen verwirklicht werden;
- mittelfristig soll eine Leitli-

- nie zum diagnostischen Vorgehen erstellt werden;
- längerfristig ist es natürlich wünschenswert, Forschungsfragestellungen zu formulieren und in Projekten zu untersuchen

Als Kommunikation dienen ein E-Mail-Verteiler sowie ein zweimal pro Jahr erscheinender Newsletter der AG. Mitglieder der GPP, die sich von diesem Thema angesprochen fühlen und aktiv mitmachen möchten, sind herzlich zur Mit-

arbeit eingeladen. Kontaktperson ist Bodo Niggemann (bodo.niggemann@t-online.de). Das nächste Treffen der AG wird im Rahmen des GPP-Kongresses in Lübeck stattfinden.

*Prof. Dr. med. Bodo Niggemann
Elvirasteig 19, 14163 Berlin
E-Mail: bodo.niggemann@t-online.de*

Aus der AG Schlafmedizin (Sprecherin: Barbara Schneider, Landshut)

Atmung und Schlaf

Barbara Schneider, Kinderklinik St. Marien Landshut, Schlaflabor

Bei der vergangenen GPP-Tagung im März 2012 in Köln wurden die ersten Schritte unternommen, die AG Schlafmedizin zu reaktivieren. Um eine gute Verknüpfung mit der AG Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (DGSM) zu erreichen, wurden Barbara Schneider und Dr. Alfred Wiater als Sprecher benannt.

Beim ersten Treffen interessierter Kollegen der GPP wurden mögliche Arbeitsthemen eruiert und bereits bestehende Projekte vorgestellt. Aktuelle Projekte sind im Folgenden aufgeführt:

DAHOP (Diagnostic Test Accuracy of Home Polygraphy)

Die AG Pädiatrie der DGSM plant eine Studie, in der es um den Vergleich polygraphischer Untersuchungen im häuslichen Bereich mit stationär durchgeführten Untersuchungen geht. Das Studienkonzept liegt vor, eine Finanzierungsmöglichkeit wird noch gesucht.

Überarbeitung der Leitlinie B20 „Plötzlicher Säuglingstod“:

Diese Leitlinie fasst den aktu-

ellen Wissensstand und Präventionsempfehlungen zusammen und wurde im September im Springer-Verlag veröffentlicht:

Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin, Sept. 2012, Vol. 16, 3, 202–203 (Prof. Dr. C. Poets und Mitglieder der AG Pädiatrie der DGSM).

Abklärungsalgorithmus „Schnarchen beim Kind“:

Entsprechend den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics sollte jedes habituell schnarchende Kind in einem Schlaflabor auf das

Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) hin untersucht werden.

Da dies jedoch aufgrund beschränkter Ressourcen in Deutschland häufig nicht möglich ist, bietet der Abklärungsalgorithmus „Schnarchen beim Kind“ eine Arbeitshilfe beim differenzialdiagnostischen Vorgehen. Ein Artikel dazu wurde in der Monatsschrift Kinderheilkunde eingereicht (M.S. Ur-schitz, C.F. Poets, B. Stuck, A. Wiater sowie Mitglieder der Steuerungsgruppe der AG Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM))

Erfassung von Schlafstörungen bei Kindern in pneumologischen Ambulanzen

Um einen Überblick darüber zu

bekommen, wie viele Patienten mit Erkrankungen wie Asthma Schlafstörungen krankheitsbedingt oder als Comorbidität aufweisen, wurde ein Fragebogen zusammengestellt. Einige Ambulanzen haben sich bereits für

eine Teilnahme gemeldet. Nach Klärung des Datenmanagements kann mit der Erhebung begonnen werden.

Barbara Schneider
Kinderklinik St. Marien

Schlaflabor
Grillparzerstr. 9
84036 Landshut
E-Mail: Barbara.Schneider@st-marien-la.de

Aus der AG Seltene Lungenerkrankungen (Sprecher: Prof. Dr. med. Matthias Griese, München)

Forschung und Versorgung für interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter

Matthias Griese, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München

Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter gehören zu den seltenen Erkrankungen in der Pädiatrie. Während diese Erkrankungen im Erwachsenenalter mit einer Prävalenz von etwa 70 Patienten pro 100.000 vorkommen, beträgt die Häufigkeit im Kindesalter nur 0,4/100.000. Dagegen ist das Spektrum der sich dahinter verborgenden Erkrankungen mit weit über 200 verschiedenen Entitäten extrem groß. Gerade im Kindesalter, und insbesondere bei Kindern unter zwei Jahren, sind Störungen der Proteine des Surfactantmetabolismus bekannt, die sich als verschiedene interstitielle Erkrankungen manifestieren. Dies betrifft mit einem ersten Häufig-

keitsgipfel das Neugeborenenalter und einem zweiten Gipfel das spätere Kindesalter. Darüber hinaus gibt es vergleichsweise häufige Erkrankungen wie die pulmonale interstitielle Glycogenose (PIG) oder die neuroendokrine Zellhyperplasie des Säuglings (NEH), die sich als chronische Tachypnoe manifestieren. Diese Erkrankungen stellen viele aufmerksame Kinderärzte vor diagnostische Probleme und bedeuten für die betroffenen Familien einen erheblichen psychosozialen Stress. Abb. 1 zeigt eine häufig verwendete Kategorisierung und gibt so einen Überblick über die verschiedenen Entitäten. Über all diese Erkrankungen wissen wir wenig, da sie selten

sind, in der Literatur nur mit sehr kleinen Fallzahlen berich-

tet werden und systematische Studien zum natürlichen Verlauf



Abb. 1 [nach: Griese et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4: 26]

und zu wirksamen therapeutischen Interventionen komplett fehlen.

Web-basierte Daten- und Biobank

Die AG Seltene Lungenerkrankungen der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie ist ein Forum für die wissenschaftlichen und klinischen Aktivitäten zum besseren Verständnis dieser Erkrankungen. Im Rahmen des Kinderlungenregisters (www.Kinderlungenregister.de) wurde mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung im „GOLD-net“-Projekt eine web-basierte Datenbank und Biobank aufgebaut, die es komfortabel erlaubt, seltene Fälle über längere Zeit zu verfolgen (Abb. 2). Von dieser Möglichkeit haben inzwischen zahlreiche deutsche Kinderkliniken Gebrauch gemacht.

Orphans Unite: chILD better together

Um die Datenbasis auf breitere Füße zu stellen, ist ein internationales Vorgehen unabdingbar. Daher haben wir uns sehr gefreut, dass ein Forschungsvorschlag an die EU im FP7-Programm erfolgreich war und gefördert wird: „Orphans Unite: chILD better together – European Management Platform for Childhood Interstitial Lung Diseases“ (www.childeu.net). Die Studie beginnt im Dezember 2012 und wird über 42 Monate laufen. Ziel des Projektes ist es, 1. seltene Erkrankungen in Datenbanken bzw. Biobanken einzuschließen und standar-

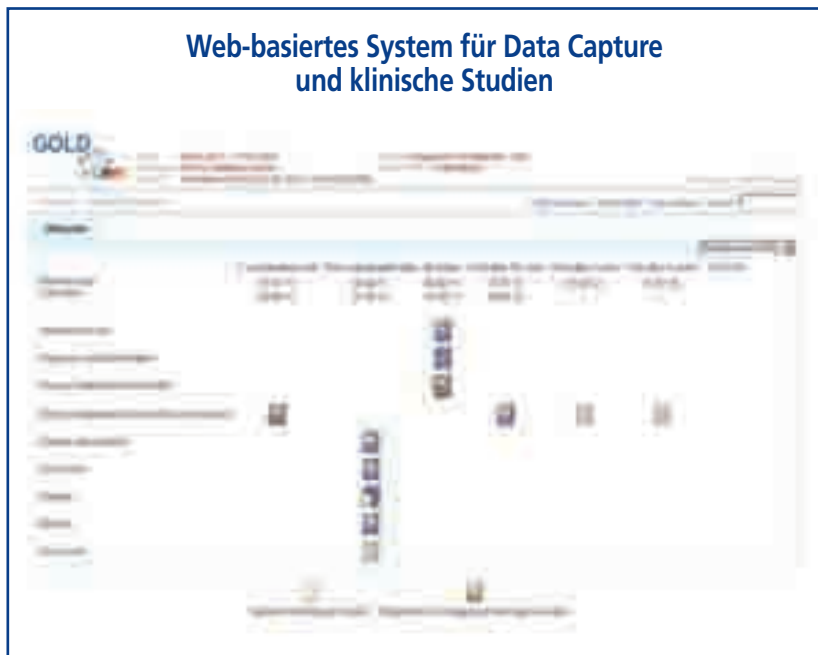


Abb. 2

disiert mit Hilfe eines Peer-Review-Komitees zu diagnostizieren,

2. aktuelle therapeutische Interventionen standardisiert zu beobachten und zu beschreiben,
3. möglichst alle Kinder in randomisierte klinische Studien zur Evaluation bekannter, jedoch in ihrer Wirkung bisher nicht getesteter Medikamente (Glukokorticoide, Hydroxychloroquin), einzuschließen, und
4. patientenbezogene Endpunkte wie Lebensqualität und Therapielast ebenso zu erfassen wie bekannte klinische Parameter. Hierdurch sollen vor allem Betroffene und ihre Eltern enger in die Behandlung einbezogen werden.

Jede Studie seltener Erkrankungen lebt von einer möglichst breiten und auf hohem Qualitätsniveau laufenden Kooperation. Wir werden auch mit der US-amerikanischen chILD (children's interstitial lung disease)

zusammenarbeiten. Es werden Qualitätsstandards für klinische Daten, Bildgebung und Histopathologie definiert und deren Einhaltung überprüft.

In der pan-europäischen Daten- und Biobank werden Blut, Plasma und Serum, bronchoalveoläre Lavage und Lungenbiopsien eingebracht, standardisiert ausgewertet und für Forschungsprojekte verfügbar gemacht. Diese Daten- und Biobank integriert vorhandene nationale Datenbanken und das verwendete Datenmanagement-Programm erlaubt es, auch randomisierte klinische Studien durchzuführen. Ehrgeiziges Ziel ist es, einige der bisher empirisch angewandten Therapien zu validieren und in ihrer Wertigkeit einzuordnen, so dass sie später rational angewandt werden können.

Einbeziehung der betroffenen Familien

Zentrales Anliegen der Studie ist die Einbeziehung der betrof-

fenen Familien und Selbsthilfegruppen. Hierzu sind eine gute Information unter Verwendung der sozialen Medien und eine laienverständliche Aufklärung notwendig.

Erforderlich für das Gelingen der Studie ist aber vor allem ein gemeinsames und enthusiastisches Zusammenarbeiten der pädiatrischen Pneumologen und der betroffenen Familien, die ein Kind mit seltener oder interstitieller Lungenerkrankung haben. Wir hoffen, dass für den zuweisenden und betreuenden Arzt vor Ort die qualifizierte Be-

ratung durch multidisziplinäre Experten eine ausreichende Motivation darstellt, sich und seine Patienten einzubringen und so zur Verbesserung der Versorgung dieser Kinder beizutragen. Für alle Beteiligten erhoffen wir uns, dass mit diesem Projekt für die Betreuung von Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen eine neue Ära beginnt, die die bisherige Spekulations- und „Eminenz-basierte“ Behandlung auf solide Füße stellt.

Kinderlungenregister

E-Mail: klr@med.uni-muenchen.de
www.kinderlungenregister.de
www.kids-lung-register.eu

Prof. Dr. med. Matthias Griese
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Lindwurmstr. 4
80337 München
E-Mail: Matthias.Griese@med.uni-muenchen.de

Aus der AG Tuberkulose (Sprecher: Dr. Klaus Magdorf, Berlin, und Dr. Folke Brinkmann, Hannover)

Neue Leitlinien und Projekte

Folke Brinkmann, Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
 Klaus Magdorf, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin

In den vergangenen beiden Jahren sind neue Leitlinien zur Umgebungsuntersuchung, Diagnostik und Therapie der Tuberkulose in Deutschland vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) erschienen. Der pädiatrische Teil ist federführend durch Dr. Klaus Magdorf, Berlin, und Dr. Anne Detjen, New York, entstanden.

Für die Umgebungsuntersuchungen werden neben dem Tuberkulin-Hauttest (cut off >5mm) auch die Interferon Gamma Release Assays zur Bestätigung der Diagnose und bei Kindern nach BCG-Impfung empfohlen. In der Altersgruppe ab 15 Jahren wird wie bei Erwachsenen ca. acht Wochen nach Exposition nur ein Interferon Gamma Release Assay durchgeführt [1, 2].

Therapie der latenten und der resistenten Tuberkulose

International wird ein alternatives Therapieschema zur Therapie der latenten Tuberkulose im Kindesalter diskutiert, das statt neun Monaten Monotherapie mit Isoniazid eine Kombinationstherapie mit Isoniazid und Rifampicin umfasst. Aufgrund der noch eingeschränkten Studienlage wird diese Therapieoption in Deutschland aktuell noch nicht als gleichwertig empfohlen [3, 4].



Abb. 1: TRU = Röntgen-Thorax; THT= Tuberkulin-Hauttest; IFNy Test = Interferon Gamma Release Assay; Chemoprophylaxe = Isoniazid über drei Monate; Chemoprävention = Isoniazid über neun Monate.

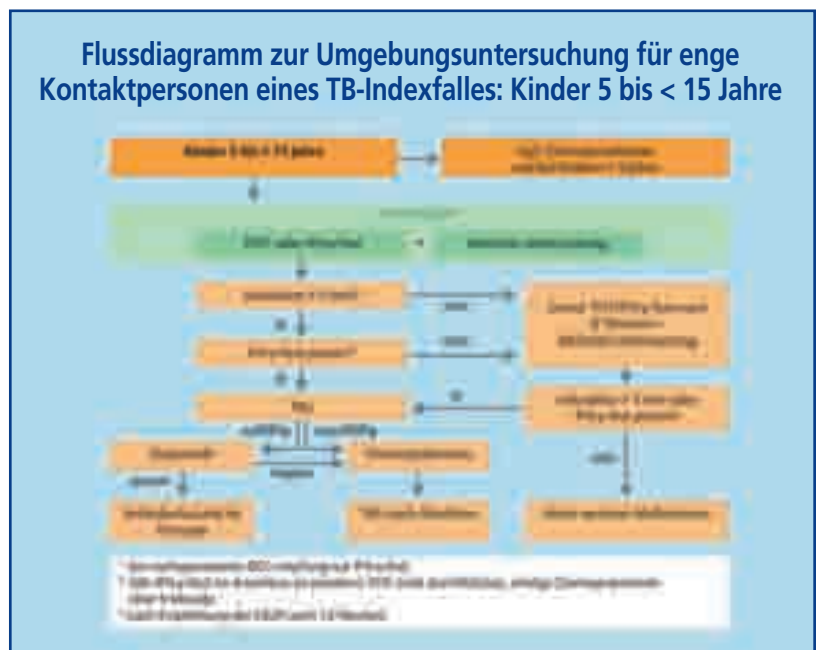


Abb. 2

ERLÄUTERUNG?

Flussdiagramm zur Umgebungsuntersuchung für enge Kontaktpersonen eines TB-Indexfalles: Jugendliche und Erwachsene ab 15 Jahren



Abb. 3 ERLÄUTERUNG?

Bilder: Thieme Verlag

Auch zur Therapie der resistenten Tuberkulose sind neue Empfehlungen u. a. im American Journal of Respiratory Critical Care Medicine veröffentlicht worden, die eine intensive Therapie mit initial mindestens vier wirksamen Therapeutika befürworten. Zur chemopräventiven Therapie bei latenter Tuberkulose mit vermutlich multiresistentem Erreger werden zwei wirksame Therapeutika über sechs bis zwölf Monate empfohlen [5].

Europaweite Datenbank, bundesweite Erfassung

Als Projekt des pädiatrischen Tuberkulose Netzwerkes (ptb-net) wurde eine europaweite Datenbank zur standardisierten Erfassung aller Kinder mit Tuberkuloseexposition, latenter Tuberkulose und aktiver Tuberkulose konzipiert. Die Online-Datenbank wird ab April 2013 interessierten Kliniken und Ambulanzen zugänglich sein und die Grundlage für europäische

Studien und Leitlinien bilden. Weitere Informationen gibt es auf der Homepage www.tb-net.org oder per E-Mail (Ansprechpartnerin Dr. Folke Brinkmann, E-Mail brinkmann.folke@mh-hannover.de). In Deutschland wurde in ersten Gesprächen mit dem Robert-Koch-Institut in Berlin (RKI), der DGPI-Arbeitsgruppe Tuberkulose und einigen Gesundheitsämtern die Möglichkeit der Erfassung von Anzahl, Diagnostik und Therapie der Kinder mit latenter Tuberkuloseinfektion (LTBI) diskutiert. Der Beginn eines gemeinsamen Projektes ist für 2013 geplant. Weitere Details zu aktuellen wissenschaftlichen Aspekten der Tuberkulose im Kindesalter werden im Tuberkulosesymposium am Freitag, dem 8. März 2013 besprochen. Für alle Interessierten steht die Arbeitsgruppensitzung der AG Tuberkulose offen, die im Rahmen der GPP-Jahrestagung stattfindet.

*Dr. med. Folke Brinkmann
Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: brinkmann.folke@mh-hannover.de*

*Dr. med. Klaus Magdorf
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
E-Mail: klaus.magdorf@charite.de*

Literatur:

[1] Diel R, Loytved G, Nienhaus A, Castell S, Detjen A, Geerdes-Fenge H, Haas W, Hauer B, Königstein B, Maffei D, Magdorf K, Priwitzer M, Zellweger JP, Loddenkemper R. New recommendations for contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis. Pneumologie 2011 Jun; 65 (6): 359-78.

[2] Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Loddenkemper R. Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis

(DZK), German Respiratory Society (DGP). Pneumologie 2012 Mar; 66 (3): 133-71.

[3] Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, Morris JA, Ormerod LP. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. Arch Dis Child 2010 Aug; 95 (8): 600-2.

[4] Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clin Infect Dis 2007 Sep 15; 45 (6): 715-22.

[5] Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, Ford N, Starke JR, Schaaf HS: on behalf of the Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Caring for Children with Drug-Resistant Tuberculosis: Practice-based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2012 Nov 15; 186 (10): 953-964.

DMP Asthma: Weiterhin kein Programm für Kleinkinder

Christoph Runge, 2. Vorsitzender der BAPP, Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis, CF-Zentrum Altona, Hamburg

Bedauerlicherweise hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Betreiben der Krankenkassen mit der Ablehnung der Aufnahme von Kleinkindern in das Disease-Management-Programm (DMP) Asthma bronchiale eine Chance vertan, die Versorgung asthmakranker Kinder zu verbessern.

Das DMP-Asthma stellt eine wirksame Maßnahme zur Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen dar. Seit 2002 hatten die pädiatrischen Verbände gefordert, auch Kleinkinder an diesem Betreuungsprogramm zu beteiligen.

Dem haben einige große Kassen (DAK, TK(Bayern), AOK Rheinland/Hamburg) bereits Rechnung getragen und Selektivverträge für Kleinkindasthma auf den Weg gebracht. Die Evaluation der bayrischen Verträge weist eine Verbesserung der Versorgung [1, 2], und eine „Over-all“ Kostenersparnis aus. Die damalige Bundesministerin für Gesundheit, Ulla Schmidt, hatte mit Schreiben von Januar 2005 den GBA gebeten, die Anforderungen an ein DMP Asthma bronchiale im Hinblick auf die Einschreibung von Kindern unter fünf Jahren zu überarbeiten. Nach sechs Jahren wurde in der entscheidenden Sitzung des GBA am 21.8.2011 die Patt-Situation - hier die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) sowie die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und dort

der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen – durch die Stimme des Vorsitzenden Dr. Hess zuungunsten der Einbeziehung von Kleinkindern in das DMP-Asthma entschieden. Im gleichen Zuge wurde die Raucherentwöhnung als DMP-Bestandteil durchgewunken:

Der GB-A publizierte die Begründung der Entscheidung vom 21.7.2011 ein Jahr später und erst nach Intervention seitens pädiatrischer Verbände (GPP, GPA, BAPP, AGAS, D.G. f. Päd. Rehab. u. Präv.) [3] und des Bundesverbandes der Pneumologen beim Bundesministerium für Gesundheit, das am 27.4.2012 vom G-BA diese einforderte. Die Begründung wurde in der zweiten Hälfte 2012 – (rück)datiert auf den 22.8.2011 – ins Netz gestellt.

Alle wesentlichen Punkte der G-BA-Begründung [4] sind nicht stichhaltig (Zitate der Begründung fett gedruckt):

■ „Die aus den Beratungen hervorgegangenen und zur Stellungnahme vorgelegten diesbezüglichen Empfehlungen beschreiben zwar eine leitlinienkonforme diagnostische und therapeutische Vorgehensweise, allerdings können die auf diesen Leitlinien basierenden Maßnahmen in wesentlichen Bestandteilen nicht auf eine ausreichend hohe Evidenzlage zurückgeführt werden.“

Ein DMP-Programm wird basie-

rend auf Leitlinien mit der besten verfügbaren Evidenz erstellt. Die von den Experten der Arbeitsgruppe des GBA vorgelegten Empfehlungen wurden daher auf Basis hochwertiger Leitlinien (u. a. NVL Asthma bronchiale) erarbeitet. Die Behauptung, diese Empfehlungen könnten in wesentlichen Bestandteilen nicht auf eine ausreichende Evidenzlage zurückgeführt werden, wird in dem vorgelegten Konzept und dessen Begründungstext eindringlich widerlegt: Die wesentlichen Empfehlungen (z. B. zu Medikation, Inhalationstechnik, Vermeidung von auslösenden Noxen) sind mit hohen Evidenz- und Empfehlungsgraden hinterlegt.

■ „Eine diagnostische Unterscheidung zwischen dem wiederholten Auftreten einer Symptomatik und einer chronischen Erkrankung ist nicht möglich.“

Eine Chronizität der Asthma-Erkrankung beruht auf „wiederholtem Auftreten einer Symptomatik“. Diese bedingt beim Asthma die Diagnose „einer chronischen Erkrankung“. Die Diagnose „Asthma“ ist „vor allem eine klinische Diagnose“ [5]. Klinische Diagnosen werden überwiegend mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit gestellt. So ist es beim Asthma in jeder Altersgruppe. In allen Altersgruppen bleibt eine Restunschärfe, da es bislang nicht gelungen ist, valide, unverrück-



bare Kriterien zu finden.

■ „Eine angemessene Behandlung der symptomatischen Erkrankung der Kinder ist jedoch jederzeit als Leistung der GKV flächendeckend zugänglich.“

Dies trifft ebenso für alle anderen Altersgruppen mit Asthma und alle anderen DMP-Indikationen zu. Die Behandlung sämtlicher DMP-Indikationen ist auch außerhalb der Programme möglich. Die DMPs sind angetreten, um über die bestehenden Versorgungsmöglichkeiten hinaus insbesondere den Zugang zu strukturierten, geprüften Schulungsprogrammen zu ermöglichen und eine leitliniengerechte Behandlung zu fördern. Einheitlich ausgestaltete Regeln für Dokumentation, Kooperation, Qualitätssicherung und Evaluation sollen zur Verbesserung der Versorgung beitragen. Wenn DMPs nur für Erkrankungen zulässig sein sollen, die in der Regelversorgung nicht behandelt werden können, dürften sie für die bestehenden Indikationen nicht angeboten werden.

■ „Ein Versorgungsziel, wie Vermeidung eines chronischen Asthma bronchiale, kann nicht belegbar erreicht werden.“

Dieses angebliche Versorgungs-

ziel ist nicht im DMP definiert. Es handelt sich um eine Neuschöpfung des GBA. Es geht im DMP ausschließlich um die Verbesserung der Behandlung, der Symptomatik und der Lebensqualität! Da durch keines der derzeit umgesetzten DMPs (Asthma, Diabetes, KHK, COPD, Brustkrebs) die Entstehung der jeweiligen Erkrankung vermieden werden kann, müssten mit diesem neu eingeführten Kriterium folgerichtig sämtliche DMPs abgelehnt werden! Eine „Heilung“ beim Asthma gibt es nicht, es sei denn es kommt zu einer spontanen Remission, die bekanntlich in jedem Alter auftreten kann. Neue Zahlen der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung in Kindes- und Jugendalter (AGAS e.V.) belegen, dass im Jahre 2010 gut ein Viertel der ca. 20.000 von AGAS-Mitgliedern

geschulten Familien Kinder im Alter bis zum 5. Geburtstag betreffen, fast ausschließlich im Rahmen einer stationären Rehabilitation. Eindrucksvoller als mit diesen Zahlen kann man einen immensen Beratungs- und Therapiebedarf, und damit eine real existierende Erkrankung, nicht unter Beweis stellen. Leider stehen wir nun vor zwei Problemen:

- Erneute Beratung im Unterausschuß des GBA. und ein hoffentlich nicht wiederum versorgungsrealitätsfernes Statement des IQWiG. Eine Verzögerung von mehreren Jahren ist wahrscheinlich.
- Die Volkserkrankung Asthma bronchiale wurde durch Verbesserung der Therapie, sicher auch durch Erfolge des DMP, „zu billig“. Dadurch wurde die Diagnose Asthma aus der Gruppe der 80 kostenin-

tensivsten Erkrankungen der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) gestrichen. Damit dürfte das Interesse der Krankenkassen an einer Korrektur der DMP-Fehlentscheidung im GBA noch weiter sinken. Es bleibt zu hoffen, dass die langfristige Strukturverbesserung gerade bei Kindern – für die Kassen schwerer wiegt, als der aktuelle Verlust von Geldern aus dem RSA.

*Dr. med. Christoph Runge,
2. Vorsitzender der BAPP,
Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis, CF-Zentrum
Altona (Ambulanz)
Friesenweg 2
22763 Hamburg
E-Mail: christoph.runge@
googlemail.com*

Literatur

- [1] Schauerte G. Qualitätsmanagement-Bericht (Kinder 2–5 Jahre) zum Vertrag über eine integrierte Versorgung nach § 140 a SGB V für Versicherte der DAK zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer bronchialen Hyperaktivität und deren Folgeerkrankungen (PulmoDAktiv) Vertragsnummer: BA 71 IV 035. Vertragsbeginn 01.04.2010
- [2] Schauerte G. Qualitätsmanagement-Bericht zum Vertrag über eine integrierte Versorgung nach § 140 a SGB V zur Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale (IV-Vertrag). Vertragspartner: TK Bayern (ab 3. Quartal 2006, Änderungen ab 1.1.2010)
- [3] Briefe an Bundesgesundheitsminister Bahr (4.10.2011) und Staatssekretär Ilker (8.3.2012).
- [4] Aus: Ergänzende Erläuterungen zu den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Juli 2011 sowie vom 16. Februar 2012 zum DMP Asthma bronchiale, Seiten 1+2
- [5] Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma, Langfassung, 2. Auflage, Version 1.3, Juli 2011, basierend auf der Fassung von Dezember 2009, AWMF-Register: nvl-002, Seite 21: „Asthma ist vor allem eine klinische Diagnose.“

BAPP-Versorgungsforschung

Der Kinderpneumologe – auf dem Weg zur Facharztpraxis

Jörg Andres, Beauftragter für Versorgungsforschung des BdP und Geschäftsführer der med.-wiss. Gesellschaft für Versorgungsforschung in der Medizin mbH, Graz

Der Kinderpneumologe arbeitet in seiner Funktion als Facharzt. Gleichwohl ist er noch häufig als hausärztlicher Pädiater tätig. Vergütet wird seine Tätigkeit aus dem hausärztlichen Budget. Vielfach wird diese Zwitterstellung durch Partnerschaft mit rein hausärztlich tätigen Pädi-

atern zusätzlich betont. Für die BAPP ist es wichtig, einen Überblick über die momentane Situation in den Praxen zu erhalten. Deshalb wurden die Kinderpneumologen gebeten, ihre GKV-Abrechnung anonymisiert zur Analyse zur Verfügung zu stellen. Dadurch wurden ICD-

Kodierung und Leistungsspektrum transparent. Zusätzlich wurden ICD-10-Kodierungen vergeben, die fachärztliche Patienten, Neupatienten nach KV-Kriterien und überwiesene Patienten kennzeichnen (Tab. 1). Analysezeitraum war das 1. und 2. Quartal 2012. 37 Praxen stell-

ten im 1. Quartal und 36 Praxen im 2. Quartal Daten zur Verfügung. Jeweils 32 Praxen führten die Zusatzkodierungen laut Tabelle durch. Vier bzw. zwei weitere Praxen kodierten nur die Neupatienten. Die Praxen wurden befragt, welche und wie viele Ärzte

PädPneu-Bedeutung	ICD10
fachärztlicher Patient	Z01.9 G
Neupatient oder nach drei Quartalen Pause wieder vorgestellt	Z00.0 G
überwiesener Patient	Z04.9 G

Tab. 1: ICD-10-Kodierungen zur Kennzeichnung bestimmter Patientenarten.

	1. Q 12	2. Q 12
Patienten je Kinderpneumologe	1.240	1.238
fachärztliche P je Kinderpneumologe	30%	28%

Tab. 3: Rechnerische Anzahl Patienten je Kinderpneumologe und darauf entfallender Anteil fachärztlicher Patienten.

	1. Q 12	2. Q 12
Praxen gesamt	37	36
Kinderpneumologen	48,25	47,25
hausärztliche Pädiater	11,75	10,75
andere Pädiater	7	6
Ärzte gesamt	67	64
Patienten gesamt	75.462	67.065
rechnerischer kinder pneumologischer Patientenanteil	54.344	49.513

Tab. 2: Anzahl der Mitwirkenden Praxen, ÄrztInnen, hochgerechnet auf Vollzeitstellen, und analysierten Patienten.

Voll- oder Teilzeit in der Praxis arbeiten. Insgesamt waren 67 respektive 64 Pädiater hochgerechnet auf Vollzeitstellen in den Praxen tätig. Davon errechneten sich 48,25 / 47,25 Vollzeitpneumologen. Es konnten 75462 / 67065 Patienten in die Analyse einbezogen werden, von denen 64487 / 63771 in Praxen waren, die fachärztliche Patienten kodiert haben. (Tab. 2)

In der weiteren Analyse wurden die Patienten aliquot zur Anzahl der Ärzte rechnerisch aufgeteilt = rechnerischer kinder pneumologischer Patientenanteil (Tab. 2). Das ergibt einen Näherungswert. In Praxen mit Kinderpneumologe und hausärztlichem Pädiater kann das zu unerwarteten Werten führen, wenn z. B. der Kinderpneumologe überproportional viel Patienten betreut. Dennoch ist diese Abschätzung erforderlich, um die hausärztlich pädiatrischen Patientenanteile zu kompensieren.

Auf den kinder pneumologischen Anteil bezogen, beträgt der Anteil der fachärztlichen Patienten 30% / 28 (Tab. 3).

Am Beispiel der Anteile fachärztlicher Patienten zeigt sich,

dass die Struktur in den kinder pneumologischen Praxen höchst unterschiedlich ist. Derzeit liegt der Anteil fachärztlicher Patienten zwischen 5 und 94 Prozent. (Abb. 1, blaue Säulen) Da nur die fachärztlichen Patienten, nicht aber hausärztlichen explizit kodiert wurden, könnten diese Unterschiede mit der Kodierqualität zusammenhängen. Deshalb sind in Abb. 1 rote Säulen, die Anteile der Asthmakodierung aufgezeigt. Das ist die Leitindikation für kinder pneumologische Tätigkeit. Es zeigt sich, dass der Anteil der Asthmakodierung ebenfalls weit gespreizt ist. Er schwankt zwischen 5 und 77 Prozent. Der Mittelwert des Asthmaanteils beträgt wie für die fachärztlichen Patienten 28 Prozent, für Asthma 22 Prozent. Diese Übereinstimmung deutet auf eine gewissenhafte Kodierung hin. Der Anteil der Neupatienten liegt in den kinder pneumologischen Praxen bei 34 Prozent an den fachärztlichen Patienten (Q2/2012). Eine Erhebung des

Bundesverbands der Pneumologen zeigt, dass er bei den pneumologischen Praxen für Erwachsene ebenfalls bei 34 Prozent liegt. Der Anteil der Neupatienten schwankt von Praxis zu Praxis zwischen 1 und 83 Prozent (Abb. 2). Zwei Praxen wurden nicht berücksichtigt. Eine hat zu dem Item keine Kodierung vorgenommen, die andere offensichtlich alle Patienten, die neu waren, kodiert.

Für die überwiesenen Patienten ergibt sich ein vergleichbares Bild. Die Schwankungsbreite liegt zwischen 1 und 94 Prozent der fachärztlichen Patienten. Der Mittelwert beträgt 36 Prozent.

Fazit

Die Strukturen kinder pneumologischer Praxen sind noch sehr verschieden, was den Anteil hausärztlich pädiatrischer und kinder pneumologischer Tätigkeit angeht. Dies ist der noch sehr jungen und bundesweit unterschiedlichen Einführung und

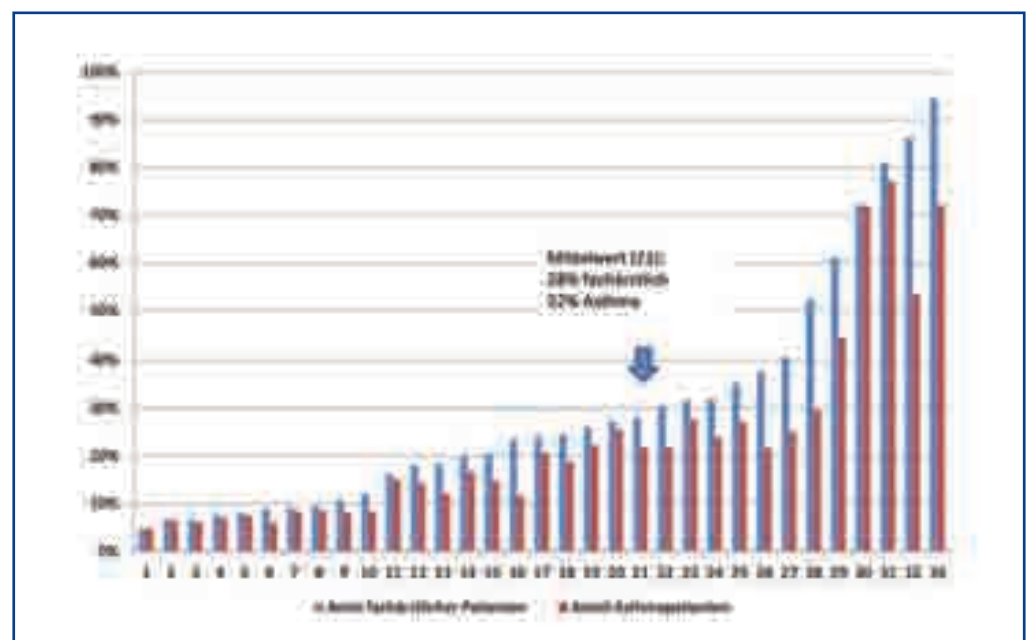


Abb. 1: Anteile von fachärztlichen Patienten und Patienten mit Asthmakodierung in kinder pneumologischen Praxen. Grafik: BdP/med wiss GmbH

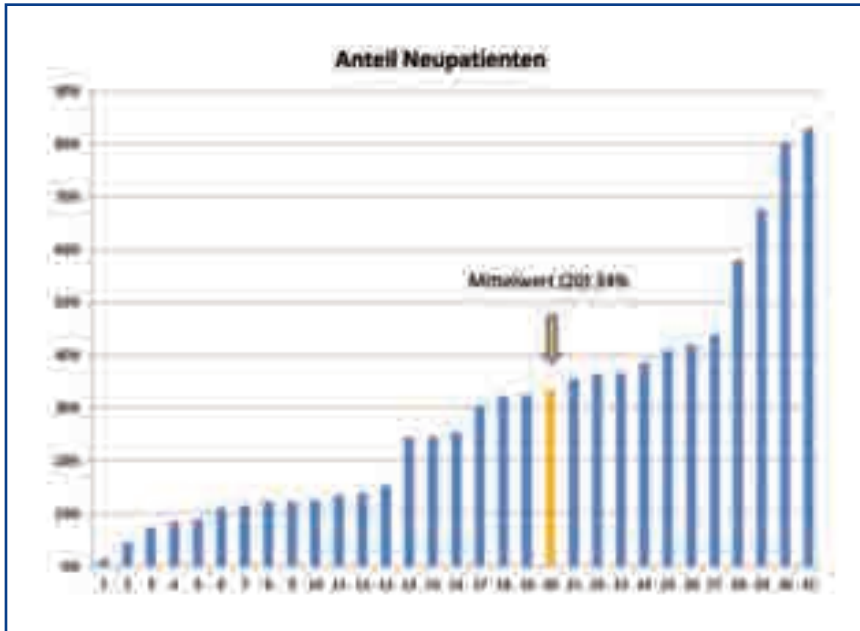


Abb. 2 Anteil der Neupatienten in kinderpneumologischen Praxen.

Grafik: BdP/med wiss GmbH

Bundesverbandes der Pneumologen (BdP) erhoben. Unter dem Namen WINPNEU sind die Aktivitäten zusammengefasst. Selbstverständlich werden auch für die BAPP Daten erhoben und analysiert. Nähere Informationen dazu finden sich unter www.winpneu.de. Der BdP hat die med wiss GmbH beauftragt, die Versorgungsforschung zu koordinieren und umzusetzen. Die med wiss fungiert gleichzeitig als Datentreuhänder, der die Anonymität der individuellen Praxisdaten gegenüber den berufspolitischen Gremien garantiert.

Jörg Andres
Beauftragter für Versorgungsforschung des BdP und Geschäftsführer der med wiss Gesellschaft für Versorgungsforschung in der Medizin mbH
Schöckelblickstr. 36
8044 Weinitzen bei Graz
Österreich
E-Mail: andres@med-wiss.at

Umsetzung des Spezialisierung Kinderpneumologie geschuldet. Auch die Honorierung der kinderpneumologischen Leistungen im ambulanten Bereich ist nicht überall gesichert und die BAPP steht hierzu im Gespräch

mit ihren Regionalgruppen und den regionalen KV-Vertretungen. Alle teilnehmenden Praxen haben eine Einzeldarstellung ihrer Ergebnisse erhalten. Dies ermöglicht im Sinne des benchmarking den Vergleich mit der

Fachgruppe. Die kinderpneumologischen Praxen findet man im Internet unter www.lungenatlas.de

Anmerkung: Die Daten wurden im Rahmen einer Initiative des

ERS – European Diploma in Paediatric Respiratory Medicine



Monika Gappa, Marienhospital Wesel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Chair der Task Force Paediatric HERMES

Seit Ende 2007 hat die Task Force Paediatric HERMES (Harmonised Education in Respiratory Medicine for European Specialists) der European Respiratory Society (ERS) neue Empfehlungen für die Ausbildung von pädiatrischen Pneumologen in Europa erarbeitet und einen

Trainingssyllabus und ausführliche Curriculumempfehlungen publiziert. 2011 fand das erste Europäische Examen in Paediatric Respiratory Medicine statt, in dem die Kandidaten Multiple-Choice-Fragen aus allen Gebieten, die im Curriculum aufgeführt sind,

beantworten. Die zweite Examenrunde folgte im September 2012 im Vorfeld der Jahrestagung in Wien. Die nächste Möglichkeit, das Europäische Diplom zu erwerben, wird es am Samstag vor der diesjährigen Jahrestagung in Barcelona geben. Der erfolgreiche Abschluss

dieses Examens führt zum Erwerb eines European Diploma in Pediatric Respiratory Medicine (siehe Abb.), das auch von der European Academy of Paediatrics (EAP) anerkannt ist. Bislang hat der Erwerb des European Diploma in Paediatric Respiratory Medicine in den

europäischen Mitgliedsländern keine formale Bedeutung. Bei den Erwachsenenpneumologen ist dieses Examen dagegen bereits obligater Bestandteil der Abschlussprüfung in der Schweiz und wird auch in Österreich als Abschlussexamen nach der Weiterbildung anerkannt. Für die Schweizer Kinderpneumologen wird eine ähnliche Lösung angestrebt. In England werden die Kosten für die Teilnahme am pädiatrischen europäischen Examen von der nationalen Fachgesell-

schaft als obligates „in-training-assessment“ übernommen – weitere Kooperationen sind in Vorbereitung.

Die Teilnahme an diesem Examen ist für jeden möglich – nach Abschluss der Weiterbildung zum Erwerb des European Diploma, während der Weiterbildung zur Überprüfung des eigenen Wissensstandes. Ich habe mich dieser Herausforderung gestellt und 2012 erfolgreich am Examen teilgenommen. Alle pädiatrischen Pneumologen und alle Kollegen in

der Weiterbildung Kinderpneumologie sind herzlich eingeladen, sich zu dem Examen in Barcelona 2013 anzumelden. Die European Respiratory Society bietet Unterlagen zur Vorbereitung auf der Website <http://hermes.ersnet.org>.

Zusätzlich ist ein Handbuch mit Beispielfragen, sowie ein European Handbook in Paediatric Respiratory Medicine (Herausgeber F. Midulla, E. Eber) in Arbeit, an dem auch eine Reihe von Mitgliedern unserer Fachgesellschaft beteiligt sind. Die

aktuelle Aufgabe der Task Force ist es, in Kooperation mit der European Academy of Paediatrics (EAP) Kriterien für die Anerkennung von Weiterbildungszentren aufzustellen. Darüber werde ich im Verlauf berichten.

*Prof. Dr. med. Monika Gappa,
Marien-Hospital Wesel,
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Pastor-Janßen-Str. 8–38
46483 Wesel
E-Mail: monika.gappa@prohomine.de*

Qualität von Studien sicherstellen

Bernhard Sandner, Aschaffenburg

Seit mittlerweile über zehn Jahren engagiert sich NETSTAP e.V., die Qualität medizinischer Studien in der Pädiatrie sicherzustellen. Zu diesem Zweck bildet NETSTAP Prüfärzte und Prüfasistenten aus, übernimmt aber auch die Federführung ganzer Studien. Sämtliche Studienangebote oder Anfragen von Sponsoren oder Auftragsforschungsinstituten (CROs) durchlaufen einen multikollegial besetzten Vorstands-Filter, der im zurückliegenden Jahr noch personell verstärkt wurde. Somit kann der Verein seit dem Allergiekongress 2012 auf ein erweitertes Beratergremium zurückgreifen. NETSTAP darf sich inzwischen auf über einhundert Ärzte in Klinik und Praxis stützen und hält damit einen beträchtlichen Pool an erfahrenen Studienärzten und ausgebildeten Studienurses vor.

Aktuelle Studien

Eine Reihe von abgeschlossenen Studien und Untersuchungen belegt die Leistungsfähigkeit von NETSTAP [siehe Literaturliste in *Spitzenforschung Allergologie* 2012/13].

Für Kinderpneumologen dürfte die über fünf Jahre ausgelegte Asthma-Präventionsstudie (GAP) von besonderem Interesse sein, die zeigen soll, inwiefern das verwendete (bereits zugelassene) Graspollen-Sublingualpräparat die Entstehung eines Asthma bronchiale verhindern kann. Bei dieser internationalen Untersuchung ist in unseren Zentren eine erfreulich niedrige Drop-out-Rate zu verzeichnen.

Eine Asthma-Interventionsstudie mit einem bislang noch nicht im frühen Kindesalter zugelassenen Kombinationspräparat

(ICS neben lang wirksamem Betamimetikum) konnte im Jahre 2012 schon beendet werden.

Weitere spannende Studien befinden sich im Gange oder wurden kürzlich abgeschlossen. Im Detail informiert darüber die fortlaufend aktualisierte Webseite www.netstap.de

Termine

Im Rahmen des Kursangebots von NETSTAP konnten zuletzt im November 2012 wieder ein Grundkurs zur „Good Clinical Practice“ (GCP) und ein GCP-Refresher-Kurs in Weimar durchgeführt werden. Bekanntlich werden gerade solche Seminare sowohl von Ethikkommissionen als auch Sponsoren bzw. CROs gefordert. Entsprechend bietet NETSTAP diese Kurse auch im Jahr 2013 wieder in bewährter Form an.



26.–27. April 2013, Bochum
GCP-Grundkurs/Ausbildung zum Prüfärzt/Prüfärztassistenten und parallel Refresher-Kurs GCP + MPG-Training

5.–7. September 2013, Bochum
8. Deutscher Allergiekongress mit der NETSTAP-Mitgliederversammlung

*Dr. med. Bernhard Sandner
Facharzt für Kinder- und
Jugendmedizin, Pädiatrische
Pneumologie u. Allergologie
Elisenstr. 28
63739 Aschaffenburg
E-Mail: sandnerbernhard@googlemail.com*

Interessantes aus den universitären Zentren für Pädiatrische Pneumologie

Kurz berichtet

Berlin

Prof. Dr. Ulrich Wahn befindet sich seit 31. März 2012 im Ruhestand. Seit 1. April 2012 leitet **Prof. Dr. Philippe Stock** die Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie der Charité als kommissarischer Direktor.

Dr. Anne Mehl hat ihre Fellowship am Hospital for Sick Children in Toronto, Kanada, beendet und arbeitet als Oberärztin in der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie der Charité, Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidose.

Dr. Nico Derichs (Translationale CF-Forscherguppe) erhielt den Forschungspreis 2012 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und wurde in das Executive Committee des ECFS Clinical Trials Network gewählt.

Bern

Prof. Dr. Nicolas Regamey wurde zum Extraordinarius für Pädiatrische Pneumologie an der Universität Bern gewählt und ist seit dem 1. Mai 2012 Leiter der Abteilung für Pädiatrische Pneumologie der Universitätsklinik für Kinderheilkunde. Er löst Dr. Carmen Casaulta ab, die die Abteilung ad interim geführt hatte.

PD Dr. Philipp Latzin, Oberarzt an Abteilung für Pädiatrische Pneumologie der Universitätsklinik für Kinderheilkunde, hat

den Facharzt-Schwerpunkttitel Pädiatrische Pneumologie erworben. Er ist zudem zum Privat-Dozenten ernannt worden.

Dr. Elisabeth Kieninger hat nach erfolgreicher Dissertation zusätzlich zum Dr. med. den Titel Dr. phil. erworben. Sie ist zudem mit dem Mundipharma-Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie geehrt worden.

Dr. Oliver Fuchs hat nach erfolgreicher Dissertation zusätzlich zum Dr. med. den Titel Dr. phil. erworben.

Dr. Chiara Abbas ist von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie mit dem Preis für die Jungen Forscher in der Pädiatrie geehrt worden.

Frankfurt am Main

Prof. Dr. Markus A. Rose, M.P.H., hat einen Ruf auf eine W2-Professur für Pädiatrische Infektiologie und Epidemiologie nach Hamburg erhalten.

In Frankfurt wurde ein **Referenzzentrum für die seltene Erkrankung Ataxia Teleangiectasia (AT)** gegründet. Aktuell werden 50 Familien betreut. Eine neue Internetseite www.info-AT.de informiert über die Erkrankungen und Forschungsaktivitäten.

Das Frankfurter **Forschungsprojekt Bronchiolitis obliterans (BO)** wird über drei Jahre von der Stiftung „Starke Lunge“ ge-

fördert (www.starkelunge.de). Ziel des Antrages ist es, neue Erkenntnisse über die Häufigkeit, Ursache und Pathophysiologie der bronchialen Entzündung der BO im Kindes- und Jugendalter zu gewinnen. Die Patienten sollen im deutschen Lungenregister erfasst werden.

Graz

Univ-Prof. Dr. Ernst Eber wurde mit 1. November 2012 zum Universitätsprofessor für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie berufen und als Leiter der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz bestellt.

Hannover

Das neue **Christiane-Herzog-Zentrum für Patienten mit Mukoviszidose** an der MHH, das durch Gelder der Christiane-Herzog-Stiftung und der MHH finanziert wird, wird nach Abschluss der Bauphase Anfang 2013 eröffnet. Ab 2013 werden hier Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit zystischer Fibrose von Erwachsenen- und Kinderlungenärzten im Team behandelt. Durch die Zusammenarbeit in diesem Kompetenzzentrum soll die Transition von Kindern in die Erwachsenenklinik gefördert werden.

Dr. Anna-Maria Dittrich, Ärztin im CF-Zentrum der MHH, erhielt auf der Jahrestagung der GPP 2012 den internationalen Klo-

sterfrau Research Grant für ihre Arbeit zur Rolle von Th17-polarisierten T-Zellen in der Sensibilisierungsphase des Asthma bronchiale. Auf der Jahrestagung für Mukoviszidose 2012 erhielt Dr. Dittrich den Christiane-Herzog-Förderpreis der Christiane-Herzog-Stiftung, um Untersuchungen zu anti-entzündlichen Substanzen bei der Mukoviszidose durchzuführen.

Dr. Folke Brinkmann hat die Zusatzbezeichnung Pädiatrische Pneumologie erworben.

Prof. Dr. Michael Kabesch erhielt auf der Jahrestagung der GPP 2012 den Johannes-Wenner-Preis für seine Arbeiten zur Genetik des Asthma bronchiale. Zum 1. Mai 2012 wechselte Prof. Kabesch nach Regensburg.

Heidelberg

Am **Heidelberger Mukoviszidose-Zentrum** wurde eine der weltweit ersten klinischen Studien zur präventiven Therapie der Mukoviszidose mit inhalativem hypertonem Kochsalz begonnen (Einschluss Patienten bis vierten Lebensmonat). Informationen zu dieser Studie unter ClinicalTrials.gov sowie über die Studientzentrale (Marcus.Mall@med.uni-heidelberg.de).

Prof. Dr. Marcus Mall hat einen Ruf auf die W3-Professur für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg abgelehnt und wurde zum Ärztlichen

Direktor der neuen Abteilung für Translationale Pneumologie und Sprecher des Zentrum für Translationale Lungenforschung (TLRC) am Universitätsklinikum Heidelberg berufen, wo er weiterhin die Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie und das Mukoviszidose-Zentrum am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin leitet.

Dr. Benedikt Fritzsching hat die Leitung der BMBF-geförderten Nachwuchsgruppe für Atemwegsinflammation in der Abteilung für translationale Pneumologie am Zentrum für translationale Lungenforschung Heidelberg übernommen.

Lübeck

Dr. Markus Weckmann hat ein DAAD-Stipendium eingeworben, mit dessen Hilfe der Austausch zur Arbeitsgruppe um Prof. Janette Burgess, Woolcock Institute for Medical Research, USYD, in Australien für die kommenden zwei Jahre gefördert wird. Titel des Projektes ist „Die Rolle des Matrikins CP17 bei neutrophilem Asthma“.

München

Prof. Dr. Erika von Mutius, Professorin für Pädiatrische Allergologie an der LMU und Oberärztin am Dr. von Haenerschen Kinderspital, wird mit dem Leibniz-Preis 2013 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) ausgezeichnet. Prof. von Mutius erhält den Preis für ihre bahnbrechenden Arbeiten zur Pathogenese des Asthma bronchiale. Der Leibniz-Preis ist die wichtigste Auszeichnung in der deutschen Wissenschaft und ist mit 2,5 Millionen Euro dotiert.

Münster

Unter Leitung von **Univ.-Prof. Dr. Heymut Omran** und **Dr. Claudius Werner** wurde mit Hilfe von EU-Geldern ein internationales Konsortium zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie der Primären Ciliären Dyskinesie ins Leben gerufen. In dem **BESTCILIA** genannten Projekt werden u.a. diagnostische Verfahren in Ländern mit limitierten finanziellen Ressourcen etabliert, ein internationales PCD-Register aufgebaut und

eine randomisierte kontrollierte Studie zur Therapie der PCD-Lungenerkrankung durchgeführt.

Im Rahmen der GPP-Jahrestagung in Lübeck bietet die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Omran gemeinsam mit der AG Prof. Kopp/Dr. Weckmann einen Workshop zur Diagnostik der Primären Ciliären Dyskinesie gemäß den Empfehlungen der European Respiratory Society an.

Regensburg

An der Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO) in Regensburg wurde zum 1. Mai 2012 eine neue, eigenständige Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie gegründet. Die Abteilung wird von **Prof. Dr. Michael Kabesch** als Chefarzt geleitet und hat ihren Hauptstandort am Campus St. Hedwig, wo stationäre und ambulante Patienten versorgt werden. In der Abteilung werden CF-Patienten durch die Funktionsoberärztin **Dr. Andrea Schweiger-Kabesch** versorgt, die pädiatrische Allergologie wird durch Oberarzt **Dr. Seba-**

stian Kerzel (vormals Marburg) geleitet.

Das Labor für experimentelle Pneumologie und Allergologie ist seit 2013 in Regensburg und weiterhin unter www.asthmagene.de erreichbar. Für 2013 werden ein Eröffnungssymposium sowie die Weiterbildungsberechtigung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie der Abteilung angestrebt.

Tübingen

Prof. Dr. Dominik Hartl wurde mit dem Cournand Lecture Award 2012 der European Respiratory Society geehrt. Darüberhinaus wurde Prof. Hartl als erster Voristzender der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose bestellt.

Zürich

Dr. A. Jung arbeitet seit dem 1. April 2012 als vollamtlicher Oberarzt für Kinderpneumologie im Fachbereich Pneumologie-Allergologie und cystische Fibrose an der Universitäts-Kinderklinik Zürich.

Termine

54. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

20.–23. März 2013, Convention Center Messe Hannover
Leitung: Prof. Dr. Ulrich Costabel
Information: www1.pneumologie.de

21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

25.–27. April 2013, Congress Centrum Würzburg

Leitung: Prof. Dr. Johannes G. Liese
Information: www.dgpi2013.de

Summer School Pädiatrische Pneumologie der Fachklinik Satteldüne

27.–31. Mai 2013, Fachklinik Satteldüne, Amrum
Leitung: Prof. Dr. Karl Paul
Information: www.sattelduene.de

Summer School Pädiatrische Pneumologie/Allergologie der Charité

31. Mai/1. Juni 2013, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin
Leitung: Prof. Dr. Philippe Stock

Information: www.charite-ppi.de/aktuelles.

8. Deutscher Allergiekongress

5.–7. September 2013, RuhrCongress Bochum
Leitung: Prof. Dr. Eckard Hamelmann, Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth
Information: www.allergie-kongress.de

Europäischer Bronchoskopie-Kurs an der Charité

7.–9. November 2013, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin
Leitung: Carsten Schwarz
Information: www.olympus.eu/pediatric-bronchoscopy-training erfolgen.

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Mitglieder der GPP,

im Jahr 2014 werden wir unsere 36. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) gemeinsam mit dem 55. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) durchführen. Hierzu möchte ich Sie schon jetzt in die schöne Hansestadt Bremen einladen und freue mich auf Ihre Teilnahme vom 25.–29. März 2014.

Die gemeinsame Tagung mit unseren Kolleginnen und Kollegen der Erwachsenenmedizin eignet sich insbesondere für das Thema „Transition“ - dem Übergang der kranken Kinderlunge in das Erwachsenenalter. Dies betrifft pathophysiologische oder epidemiologische Fragen zur weiteren Entwicklung bereits im Kindesalter aufgetretener Erkrankungen ebenso wie das Management der Überleitung der heranwachsenden Patienten.

Die bekannten zeitlichen Strukturen unserer GPP-Tagungen werden auch in Bremen fortgeführt, so dass sowohl forschungsinteressierte Kliniker als auch praxisorientierte Niedergelassene ihren Interessen nachkommen können. Wir freuen uns ebenfalls auf Ihre Beiträge in Form von Posterpräsentationen. Auch locken wieder eine „Young Investigator's Night“ und zahlreiche Postgraduierten-Kurse. Zusätzlich besteht auf dieser gemeinsamen Tagung in Bremen das Angebot, an allen Symposien und Kursen der DGP aktiv teilzunehmen. Unseren DGP-Kolleginnen und Kollegen geben wir gern Einblicke in die Besonderheiten der Kinderpneumologie.

Die Stadt Bremen, der Marktplatz mit dem als Weltkulturerbe ausgezeichneten Rathaus und das historische „Schnoorviertel“ laden ebenfalls zu einem Besuch ein.

Fühlen Sie sich herzlichst eingeladen und: Save the date!

Mit herzlichem Gruß

Prof. Dr. Jürgen Seidenberg
Tagungspräsident der GPP 2014



55. Kongress
der Deutschen Gesellschaft für
Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.



und
36. Jahrestagung
der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

26. – 29. März 2014
Congress Centrum Bremen



Prize-Announcement Klosterfrau Award for Research on Airway Diseases in Childhood

Airway diseases are the most common diseases in childhood and are great clinical, scientific and therapeutic challenges in paediatrics. Their incidence is very high in all countries of the world. Children suffering from many of these diseases as well as their parents have to go through a painful path of psychic stress and disappointment. Scientists around the world are joining efforts to understand the aetiology of these diseases, to improve its therapy, and to develop new and more effective therapeutic concepts.

Aims and Scope: The "Klosterfrau Award for Research of Airway Diseases in Childhood" has primarily been installed as an annual prize for research on childhood asthma, but meanwhile has been expanded to paediatric pneumology in general. The Klosterfrau-Award addresses researchers in basic science, pneumology and paediatrics whose work is orientated to a better understanding of airway diseases in children, especially bronchial asthma, congenital disorders of the airway tract as well as primary diseases of the lung parenchyma.

The prize is endowed with € 30.000 and will be given to one person or one team. € 10.000 of this sum are at the individual disposal of the prize winner (winning team), whereas € 20.000 have to be spent for further research of the winner or his team.

Guidelines:

1. Deadline for applications is **November 20, 2012**
2. Applicants should not be older than 45 years.
3. Each application must be submitted by a single applicant.
4. Only papers published or accepted for publication within the last 24 months (not earlier than **July 2010**) will be taken into account.
5. The work may be clinical oriented or basic research in pediatric

pulmonology. It should be performed by a researcher whose major clinical training and work has been in Paediatrics

6. Majority of the research work should have been performed by the applicant
7. The application should contain a short statement of the head of the research group that he/she (the group) supports the application
8. A short curriculum vitae and a list of his/her publications must be attached.
9. The applicant must submit a summary of his/her work (500 words), with an indication of its clinical relevance to childhood asthma and which questions arising from the work need to be answered in the future.
10. Review-papers will not be taken into account.

Please upload your application files via www.kf-award.de:

- The paper you want to submit for the award (only one paper will be accepted)
- Short statement of the head of the team stating that he/she supports the application (even if you are the head of the team).
- Curriculum vitae with a list of your publications relevant for your scientific work
- Summary (500 words) with an indication of its clinical relevance to airway diseases in childhood and which questions arising from the work need to be answered in the future.

Selection of award recipient(s) will be made by an international scientific board, made up of six internationally recognized senior scientists.

If you have any questions, please contact bernhard.lewerich@t-online.de

Rückblick auf die 34. Jahrestagung der GPP 2012 in Köln

Et kütt wie et kütt und et hätt noch immer jot gejange

Dr. Ernst Rietschel, Univ.-Klinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie



So würde der Ur-Kölner von der 34. Jahrestagung der GPP sprechen, wenn er denn dabei gewesen wäre: frei übersetzt heißt das: „Hab keine Angst vor der Zukunft und lerne aus der Vergangenheit!“.

Als Kongresspräsident hatte man schon ein bisschen Bedenken bezüglich der anstehenden Renovierung der Hörsaalgebäude – die dann glücklicherweise auf später verschoben wurde –, der möglichen Absage von Referenten kurz vor der Tagung oder der Budgetverantwortung. Glücklicherweise standen die Mitarbeiter der Kongressorganisation iKOMM aber allzeit kompetent, hilfreich und ermunternd zur Seite.

Kommunikationsplattform

Letztendlich fand dann die Eröffnung doch im unrenovierten Hörsaalgebäude der Universität statt, was bei manchem Teilnehmer die Erinnerung an die eigene Studienzeit lebendig werden ließ. Der Kongresspräsident betonte in seiner Begrüßung vor den mehr als 400 Teilnehmern, dass er eines der

wesentlichen Ziele der Veranstaltung darin sehe, eine Kommunikationsplattform zu schaffen, auf der sich junge Wissenschaftler mit erfahrenen Kollegen austauschen können; auf der junge Kollegen sowohl für die klinische Vielfalt des Fachs Kinderpneumologie, aber auch für die vielfältigen wissenschaftlichen Möglichkeiten begeistert werden und auf der niedergelassene Kollegen an den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen teilhaben können, um sie auf breiter Basis in die Patientenversorgung einzubringen. Im Rahmen der für

GPP-Tagungen traditionellen Vorsymposien gab es am Donnerstagvormittag hierzu schon ausreichend Gelegenheit.

Young Investigators Night

Am Abend bestand dann die Möglichkeit, an der zum ersten Mal angebotenen „Young Investigator's Night“ teilzunehmen und nach einem „Research Karaoke“ neue Kooperationen für die Zukunft zu planen. Hoffentlich wird dieser neue Programmpunkt fester Bestandteil zukünftiger GPP-Tagungen!

Vorträge und Symposien

Das wissenschaftliche Programm begann am Donnerstagnachmittag mit einem medizinhistorischen Vortrag zum Thema „Asthma, Phtisis und Kattarrh – Warum Krankheiten sich ändern können“ (D. Schäfer, Köln). Der Vortrag schaffte einen lückenlosen Übergang zur ersten Keynote Lecture, in der F. Ratjen (Toronto) den Bogen von etablierten Therapien der Mukoviszidose bis hin zu den erfolgversprechenden CFTR-modulierenden Therapieansätzen spannte.

In den dann folgenden Symposien wurden neue diagnostische Verfahren in der Kinderpneumologie und die „Perinatale Beeinflussung von Lungenerkrankungen“ diskutiert. Anschließend trafen sich die Teilnehmer in der Industrieausstellung bei einem Kölsch, Brezeln und Jazz-Musik.

Der Freitagmorgen begann nach den Posterwalks mit der zweiten Keynote lecture. H. Omran (Münster) wies auf die enormen Fortschritte hin, die in den vergangenen Jahren das Verständnis der Pathophysiologie und der Diagnostik der



Großer Andrang herrschte beim Gesellschaftsabend im 30. Stock des Kölnturms.

Primären Ziliären Dyskinesie erweitert haben.

Weitere Höhepunkte des Freitagvormittags waren Symposien zu funktionellen Atemstörungen und zu neuen Therapien in der Kinderpneumologie sowie zum Brückenschlag zwischen Pneumologie und anderen Subspezialitäten der Pädiatrie (Kinder-Gastroenterologie, -Nephrologie, -Rheumatologie, -Neurologie)

Am Freitagnachmittag wurde die Mukoviszidose-Therapie bei CF-Patienten und bei Kindern mit schwerer nicht-CF-Lungenerkrankung Thema. Ebenso faszinierten Vorträge zum giebenden Säugling, wie zur Frage „Allergie „und“ oder „oder“ Asthma“ die Kongressteilnehmer.

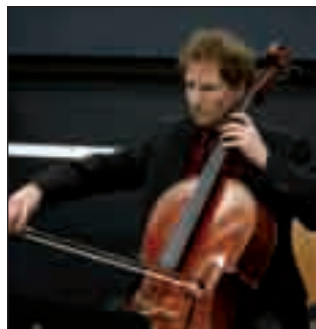
Preisverleihungen

Der späte Freitagnachmittag stand dann im Zeichen des Festakts, der von Jacques Neureuter (Violoncello) und Andrea Gatzke (Gitarre) musikalisch umrahmt wurde.

Prof. Michael Kabesch, Medizinische Hochschule Hannover, wurde mit dem Johannes-Wenner-Preis ausgezeichnet. Prof. Harald Morr, der Präsident der deutschen Lungenstiftung, übergab den Preis für die herausragenden Arbeiten zur Genetik beim Asthma bronchiale. Der „International Klosterfrau Award for Research of Airway Diseases in Childhood“ wurde in diesem Jahr an die US-amerikanische Ärztin Dr. Anne M. Fitzpatrick von der Emory University of Medicine in Atlanta verliehen. Sie konnte durch ihre Forschungsergebnisse mögliche neue Wege für die Diagnostik und Therapie von schwerem kindlichem Asthma aufzeigen. Ebenfalls ausgezeichnet wurde Dr. Anna-Maria Dittrich von

der Medizinischen Hochschule Hannover. Sie erhielt den „International Klosterfrau Grant for Research of Airway Diseases in Childhood“ für ihre Untersuchungen zu Entzündungsreaktionen bei Asthma bronchiale. Prof. Dr. Dietrich Reinhardt, Vorsitzender der internationalen Expertenjury, und Dr. Harald Greve, Leitung Wissenschaft und Medizin bei der Klosterfrau Healthcare Group, übergaben die Preise an die Preisträger. Nach der Mitgliederversammlung traf man sich zum Gesellschaftsabend im 30. Stock des Kölnturms.

Für manche endete der Abend allerdings erst am nächsten Morgen in einer der Kölschen Kneipen kurz vor Beginn der freien Vorträge zu den Themen



Jacques Neureuter begleitete den Festakt am Violoncello.

Prof. Dr. Harald Morr von der Deutschen Lungenstiftung (links) gratuliert Prof. Dr. Michael Kabesch zu seiner Auszeichnung mit dem Johannes-Wenner-Preis.



Dr. Harald Greve von der Firma Klosterfrau (links) und Jury-Präsident Prof. Dr. Dietrich Reinhardt überreichen Dr. Anne M. Fitzpatrick den „International Klosterfrau Award für Research of Airway Diseases in Childhood“ 2012.

Lungenfunktion und Asthma, was der Qualität der Präsentation – wie zu erwarten – keinen Abbruch tat.

Poster und Kasuistiken

Der Samstagmorgen begann dann mit Symposien zu Atemwegsinfektionen und zum schweren Asthma bronchiale. Gleichzeitig tagten die niedergelassenen Kinderpneumologen (BAPP) zum Thema „Versorgung von Kindern und Jugendlichen in der Praxis“.

Die Zeit nach den Symposien war – wie schon bei früheren

GPP-Tagungen – der Präsentation von Kasuistiken gewidmet. Anschließend wurden durch den Kongresspräsidenten die Posterpreise an Dr. Alejandro Miguel Alcazar (Köln), Dr. Sebastian Kerzel (Marburg) und Dr. Florian Singer (Bern) überreicht. T. Ankermann rundete das Programm mit interessanten kinderpneumologischen Highlights 2011/12 ab und lud anschließend zusammen mit M. Kopp, dem Kongresspräsidenten der 35. Jahrestagung der GPP, nach Lübeck ein.

Dem scheidenden Kongresspräsidenten blieben der Dank an alle Teilnehmer, die zur kommunikativen Atmosphäre beigetragen haben, und der Wunsch, den er dem neuen Kongresspräsidenten mit auf den Weg gab: „Hab keine Angst vor der Zukunft und lerne aus der Vergangenheit“.

Dr. Ernst Rietschel
Univ.-Klinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Kerpenerstr. 62
50924 Köln
E-Mail: ernst.rietschel@uk-koeln.de

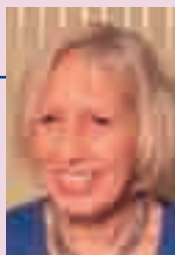
Der Vorstand der GPP



Prof. Dr. med. Gesine Hansen, Vorsitzende

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.

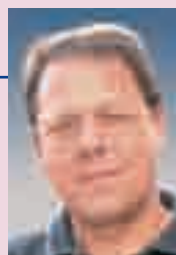
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover



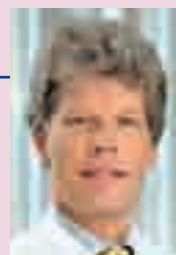
Prof. Dr. med. Antje Schuster, Stellv. Vorsitzende



Dr. med. Nicolaus Schwerk, Schriftführer



Prof. Dr. med. Joachim Freihorst, Schatzmeister



PD Dr. med. Michael Barker, Vorstandsmitglied



Prof. Dr. med. Jürg Hammer, Vorstandsmitglied



Dr. med. Uwe Klettke, Vorstandsmitglied



Prof. Dr. med. Matthias Kopp, Vorstandsmitglied



Prof. Dr. med. Ernst Eber, Vertreter der Sektion Österreich der GPP



Prof. Dr. med. Markus A. Rose, M.P.H., Sektion Pädiatrische Pneumologie in der DGP



Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Vertreter der GPA

Vorsitzende:

Prof. Dr. med. Gesine Hansen
Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover
Tel. 0511 532-9138/-9139
Fax 0511 532-9125
E-Mail: Hansen.Gesine@mh-hannover.de

Stellv. Vorsitzende:

Prof. Dr. med. Antje Schuster
Univ.-Klinikum Düsseldorf, Klinik für Kinderkardiologie und Pneumologie
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
Tel. 0211 811 85 91
E-Mail: schuster@med.uni-duesseldorf.de

Schriftführer:

Dr. med. Nicolaus Schwerk
Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie
Carl-Neuberg-Straße 1,
30625 Hannover
Tel. 0511 532-9137
Fax 0511 532-9125
Email: schwerk.GPP@mh-hannover.de

Schatzmeister:

Prof. Dr. med. Joachim Freihorst
Ostalb-Klinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Im Kälblesrain 1, 73430 Aalen
Tel. 07361 55-1601
Fax 07361 55-1603
E-Mail: Achim.Freihorst@ostalb-klinikum.de

Weitere Vorstandsmitglieder:

PD Dr. med. Michael Barker
HELIOS Klinikum Emil von Behring, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Walterhöferstr. 11, 14165 Berlin
E-Mail: michael.barker@helios-kliniken.de

Prof. Dr. med. Jürg Hammer
Univ.-Kinderklinik beider Basel
Abt. Päd. Intensivmedizin und Pneumologie
Römergasse 8,
4005 Basel, Schweiz
E-Mail: Juerg.Hammer@unibas.ch

Dr. med. Uwe Klettke
Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Pneumologie, Allergologie
Fischerhüttenstr. 109,

14163 Berlin
E-Mail: praxis@dr-klettke.de

Prof. Dr. med. Matthias Kopp
Universitäts-Kinderklinik, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ratzeburger Allee 160,
23538 Lübeck
E-Mail: matthias.kopp@uksh.de

Vertreter der Sektion Österreich der GPP:
Prof. Dr. med. Ernst Eber
Universitäts-Kinderklinik, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Auenbrugger Platz 30,
8036 Graz, Österreich
E-Mail: ernst.eber@meduni-graz.at

Vertreter der Sektion Pädiatrische Pneumologie in der DGP:
Prof. Dr. med. Markus A. Rose, M.P.H., Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin, Päd. Pneumologie, Allergologie und Infektiologie
Theodor-Stern-Kai 7,
60590 Frankfurt am Main
E-Mail: Markus.Rose@kgu.de

Vertreter der GPA:

Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Elisabeth-Krankenhaus
Rahel-Straus-Str. 10
26131 Oldenburg
E-Mail: Seidenberg.Juergen@kliniken-oldenburg.de

Ehrenmitglieder:

Prof. Dr. D. Berdel, Wesel
Prof. Dr. M. Götz, Wien
Prof. Dr. H. v. d. Hardt, Hannover
Prof. Dr. D. Hofmann, Frankfurt am Main
Prof. Dr. W. Leupold, Dresden
Prof. Dr. H. Lindemann, Gießen
Prof. Dr. Ch. Rieger, Bochum
Prof. Dr. M. Rutishauser, Birmensdorf, Schweiz

Korrespondierende Mitglieder:

Prof. Christopher J. L. Newth
Los Angeles, California, USA

Prof. John Oliver Warner
Southampton, UK

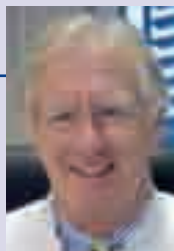
Bankverbindung:

Kto.-Nr. 28 31 006
Deutsche Bank München
BLZ 700 700 10

Sprecher der AGs



*Dr. med. Rüdiger
Szczepanski,
AG Asthma-
schulung*



*Prof. Dr. med.
Dietrich Berdel,
AG Asthma-
therapie*



*Prof. Dr. med.
Michael Kabesch,
AG Experimen-
telle Pneumologie*



*Prof. Dr. med.
Markus A. Rose,
M.P.H., AG Infek-
tiologie in der Päd.
Pneumologie*



*Prof. Dr. med.
Thomas Nicolai,
AG Kinder-
bronchoskopie*



*PD Dr. med.
Christiane Lex,
AG Lungen-
funktion*



*Prof. Dr. med.
Thomas Frischer,
AG Lungen-
trans-
plantation*

AG Asthmaschulung

Dr. med. Rüdiger Szczepanski
Kinderhospital Osnabrück am
Schölerberg, Iburger Str. 187,
49082 Osnabrück, E-Mail:
Szczepanski@kinderhospital.de,
Web: www.asthmaschulung.de

AG Asthmatherapie

Prof. Dr. med. Dietrich Berdel
Forschungsinstitut der Klinik für
Kinder- und Jugendmedizin am
Marienhospital, Pastor-Janßen-
Str. 8-38, 46483 Wesel, E-Mail:
berdel.vonberg@t-online.de

AG Experimentelle Pneumologie

Prof. Dr. med. Michael Kabesch
Krankenhaus Barmherzige Brü-
der – Klinik St. Hedwig, Klinik
und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin, Steinmetzstr.
1-3, 93049 Regensburg, E-Mail:
Michael.Kabesch@barmherzige-
regensburg.de

AG Infektiologie in der Pädiatrischen Pneumologie

Prof. Dr. med. Markus A. Rose,

M.P.H., Johann-Wolfgang-
Goethe-Universität, Zentrum
der Kinder- und Jugendmedizin,
Theodor-Stern-Kai 7, 60590
Frankfurt am Main, E-Mail:
Markus.Rose@kgu.de

AG Kinderbronchoskopie

Prof. Dr. med. Thomas Nicolai
Kinderklinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinder-
spital, Lindwurmstr. 4, 80337
München, E-Mail: Thomas.
Nicolai@med.uni-muenchen.de

AG Lungenfunktion

PD Dr. med. Christiane Lex
Martin-Luther-Universität Halle/
Saale, Universitätsklinik und Poli-
klinik für Kinder- und Jugendme-
dizin, Ernst-Grube-Str. 40, 06120
Halle (Saale), E-Mail: christiane.
lex@uk-halle.de

AG Lungentransplantation

Prof. Dr. med. Thomas Frischer
Medizinische Universität Wien,
Klinik für Kinder- und Jugendheil-
kunde, Währinger Gürtel 18-20,
1090 Wien, Österreich, E-Mail:

thomas.frischer@meduniwien.
ac.at

AG Mukoviszidose

Dr. med. Lutz Nährlich
Universitätsklinikum Gießen,
Zentrum für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin, Feulgenstr. 12,
35385 Gießen, E-Mail: lutz.naehr-
lich@paediat.med.uni-giessen.de

AG Pneumologische Rehabilitation

Dr. med. Thomas Spindler
Fachkliniken Wangen, Waldburg-
Zeil-Kliniken, Am Vogelherd 14,
88239 Wangen, E-Mail: thomas.
spindler@wz-kliniken.de

AG Psychogene und funktionelle Atemstörungen

Prof. Dr. med. Bodo Niggemann
Elvirasteig 19, 14163 Berlin
E-Mail: bodo.niggemann@
t-online.de

AG Schlafmedizin

Barbara Schneider
Kinderklinik St. Marien, Schlaf-
labor, Grillparzerstr. 9, 84036

Landshut, E-Mail: Barbara.Schnei-
der@st-marien-la.de

AG Schweres Asthma

Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
Ruhr-Universität Bochum, Klinik
für Kinder- und Jugendmedizin
im St. Josef-Hospital, Alexan-
drinenstr. 5, 44791 Bochum, E-Mail:
e.hamelmann@klinikum-bochum.
de

AG Seltene Lungenerkrankungen

Prof. Dr. med. Matthias Griese
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital,
Lindwurmstr. 4, 80337 München,
E-Mail: Matthias.Griese@med.uni-
muenchen.de

AG Tuberkulose

Dr. med. Folke Brinkmann
Medizinische Hochschule Hanno-
ver, Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin, Carl-Neuberg-
Str. 1, 30625 Hannover, E-Mail:
brinkmann.folke@mh-hannover.de



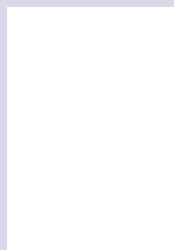
*Dr. med. Lutz
Nährlich
AG Mukovizi-
dose*



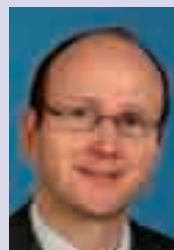
*Dr. med. Thomas
Spindler,
AG Pneumolo-
gische Rehabi-
litation*



*Prof. Dr. med.
Bodo Niggemann,
AG Psychogene
und funktionelle
Atemstörungen*



*Barbara Schnei-
der
AG Schlaf-
medizin*



*Prof. Dr. Eckard
Hamelmann,
AG Schweres
Asthma*



*Prof. Dr. med.
Matthias Griese,
AG Seltene Lun-
generkrankungen*



*Dr. Folke Brink-
mann,
AG Tuberkulose*

Kranke Schnupfen-Kindernase.



nasic® für Kinder hilft zweifach:

+ das einzigartige Duo Xylometazolin (0,05 %)

und Dexpanthenol (5 %) wirkt abschwellend und unterstützt zusätzlich die Heilung der vom Schnupfen geschädigten Schleimhaut.

Dexpanthenol zeichnet sich durch epithelprotektive und wundheilungsfördernde Eigenschaften aus und trägt dazu bei, die natürliche Funktionsfähigkeit des geschädigten Nasenepithels wiederherzustellen.

nasic®
FÜR KINDER
Das Nasenspray **mit WirkPlus**

nasic® für Kinder für Kinder zwischen 2 u. 6 Jahren. Wirkstoffe: Xylometazolinhydrochlorid und Dexpanthenol. **Zusammensetzung:** 1 Sprühstoß zu 0,1 ml Lsg. (entspr. 0,10 g) enthält 0,05 mg Xylometazolinhydrochlorid und 5 mg Dexpanthenol. Sonst. Bestandt.: Kaliumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.), Gereinigtes Wasser. 0,02 mg Benzalkoniumchlorid / Sprühstoß. **Anwendungsgebiete:** Zur Abschwellung der Nasenschleimhaut bei Schnupfen und zur unterstützenden Behandl. der Heilung von Haut- und Schleimhautläsionen, anfallsweise auftretendem Fließschnupfen (Rhinitis vasomotorica) und zur Behandl. der Nasenatmungsbehinderung nach operativen Eingriffen an der Nase. **nasic® für Kinder** ist für Kinder zwischen 2 u. 6 Jahren bestimmt. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. geg. einen der Bestandt., Rhinitis sicca, Zustand nach transspenoidaler Hypophysektomie od. and. operat. Eingriffen, die die Dura mater freilegen. Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren. Wegen des Geh. an Benzalkoniumchlorid als Konservierungsm. darf **nasic® für Kinder** bei bekannter Überempfindl. geg. diese Substanz nicht angew. werden. **Besondere Vorsicht bei der Anwendung ist erforderlich bei:** Patienten, die mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) u. anderen potentiell blutdrucksteigernden Arzneimitteln behandelt werden, erhöhtem Augeninnendruck, insbes. Engwinkelglaukom, schweren Herz- und Kreislauferkrankungen (z.B. koronarer Herzkrankheit, Hypertonie), Phäochromozytom, Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperthyreose, Diabetes), Porphyrrie, Prostatahyperplasie. **nasic® für Kinder** soll in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Xylometazolinhydrochlorid bei Schwangeren vorliegen. Eine Anwendung in der Stillzeit sollte unterbleiben, da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff Xylometazolinhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. **Kinder:** Langfristige Anwendung und Überdosierung, vor allem bei Kindern, sind zu vermeiden. Die Anw. bei höherer Dos. darf nur unter ärztl. Kontrolle erfolgen. **Nebenwirkungen:** Nervensystem: Sehr selten: Unruhe, Schlaflosigkeit, Müdigkeit (Schläfrigkeit, Sedierung), Kopfschm., Halluzinationen (vorrangig bei Kdmn). Herz-Kreislaufsystem: Selten: Herzklöpfen, Tachykardie, Hypertonie. Sehr selten: Arrhythmien. Atemwege: Sehr selten: Nach Abklingen der Wirkung verstärkte Schleimhautschwellung, Nasenbluten. Häufigkeit nicht bekannt: Brennen und Trockenheit der Nasenschleimhaut, Niesen. Muskel- und Skelettsystem: Sehr selten: Konvulsionen (insbes. bei Kdmn). Immunsystem: Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz). Apotheckenpflichtig.

cassella
med

Stand: Januar 2012