

## **Die allergische Rhinitis:**

### **Besonderheiten von Diagnostik und Therapie im Kinder- und Jugendalter**

Oliver Pfaar und Ludger Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden

*Anschrift der Verfasser:*

**Dr. med. Oliver Pfaar**

Zentrum für Rhinologie und Allergologie

An den Quellen 10

D-65183 Wiesbaden

Telefon: 0611 – 8904381

Fax: 0611 – 8904382

E-Mail: [oliver.pfaar@hno-wiesbaden.de](mailto:oliver.pfaar@hno-wiesbaden.de)

## **Zusammenfassung**

Die allergische Rhinitis (AR) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 24% die häufigste Immunkrankheit und eine der häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt. Sie beginnt meist im Kindes- oder Jugendalter und weiterhin besteht eine Tendenz zu ansteigenden Prävalenzzahlen, weshalb die Diagnostik und Therapie in dieser Altersgruppe von besonderer Bedeutung ist.

Die AR hat Auswirkungen auf das Sozialleben, die schulische Leistungsfähigkeit und z.T. auch auf die geistige und körperliche Entwicklung der kleinen Patienten. Sie wird zudem durch eine hohe Komorbidität gekennzeichnet, die sich als Konjunktivitis, Asthma, Nahrungsmittelallergie, atopische Dermatitis, Sinusitis u.a. äussern kann. So ist z.B. das Risiko, unter einem Asthma zu leiden, bei Kindern mit allergischer Rhinitis ca. 4mal höher als bei Gleichaltrigen.

In der medikamentösen Therapie werden  $\alpha$ -Sympathomimetika, Anticholinergika, Solelösungen und andere Nasenspülungen, topische und systemische Antihistaminika, topische Glukokortikosteroide, und Leukotrienrezeptorantagonisten nach einem Stufenschema eingesetzt.

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) ist neben der Allergenkarenz die einzige kausale Therapie der allergischen Rhinitis und sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Ihre Wirksamkeit ist bei subkutaner Applikation sehr gut belegt. Neben dem therapeutischen Aspekt ist bei der Indikationsstellung auch der präventive Aspekt einer spezifischen Immuntherapie zur Vermeidung von Neusensibilisierungen und der Entwicklung eines Asthma bronchiale zu beachten.

## **Abstract**

Allergic Rhinitis (AR) has a life-prevalence of about 24% and thereby AR is the most common immune disease and one of the most common chronic diseases. It often develops in childhood or adolescence and there is a continuing trend towards increasing numbers in most industrialized countries in this age-group, thus diagnosis and therapy is of major importance.

AR has a high impact on social living, school performance, and mental and physical development of those children. In addition, it is accompanied by comorbidities such as conjunctivitis, bronchial asthma, food allergies, atopic dermatitis, sinusitis and others. E.g., the risk to develop bronchial asthma is approximately 4 times higher in children with AR if compared with a matched control group.

In the drug treatment of AR,  $\alpha$ -sympathomimetics, anticholinergic agents, nasal rinsing methods, topical and systemic antihistamines, topical glukokortikosteroids, and leukotrien-rezeptorantagonists are used.

Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilization) is the only causal treatment option in AR besides allergen avoidance and should be used early in disease. Efficacy of subcutaneous immunotherapy is well documented. Besides therapy the efficiency of specific immunotherapy to prevent new sensitizations and to avoid the "allergic march" should be taken into account.

## Einleitung

Etwa 16- 20% der Kinder bis zum 10. Lebensjahr entwickeln eine eindeutige saisonale rhinokonjunktivale Symptomatik, wobei in Deutschland zu den wichtigsten Krankheitsauslösern verschiedene Gräser- und Getreidepollen sowie die Baumpollen Hasel, Erle und Birke zählen. Sowohl die Schwere der Beschwerden als auch die Progredienz der Erkrankung im Rahmen des „allergischen Marsches“ [43, 44] ist individuell verschieden und kann in einem gewissen Prozentsatz in eine vorübergehende oder vollständige Krankheitsremission übergehen. Andererseits bilden bis zu 40% der unbehandelten Rhinitis-Patienten im Rahmen der Atopie-Karriere später ein manifestes Asthma bronchiale aus [5, 30].

Die Komorbiditäten der AR sind vielfältig und klinisch bedeutsam (Tab. 1). Die durch die AR bei Kindern bedingten Störungen führen häufig zu einer Verminderung der Leistungsfähigkeit, Schlafstörungen mit Tagesmüdigkeit [7, 26] und einer Verminderung der Lernfähigkeit [42]. Zudem entwickeln sich weitere Erkrankungen. In einer Untersuchung von Kindern mit saisonaler allergischer Rhinitis [24] hatten 80% eine begleitende Pharyngitis, 70% eine Konjunktivitis, 40% ein Asthma bronchiale und 37% ein atopisches Ekzem [34, 45]. Insbesondere das Asthma wurde in einigen Studien als wichtige Komorbidität der AR erkannt, bei Kindern sind ca. ein Drittel hiervon betroffen [46]. Umgekehrt leiden über 80% der Asthmatiker auch unter AR. Die Sinusitis ist mit einer Koinzidenz von 25% [30, 35, 36] eine weitere wesentliche Erkrankung, die zur Morbidität der Patienten beiträgt; die Rhinosinusitis muss in die Differentialdiagnose der AR einbezogen werden. Hiervon ausgenommen sind Nasenpolypen, die nicht mit einer AR assoziiert sind [2, 21]. Auch die seröse Otitis media ist möglicherweise überzufällig häufig mit einer Allergie verbunden [6].

Zumindest für Kinder besteht zudem ein nachgewiesener Zusammenhang mit habituellem Schnarchen und obstruktivem Schlafapnoesyndrom [26].

In diesem Zusammenhang wird die Bedeutung der rechtzeitig eingeleiteten kausalen, spezifischen Immuntherapie deutlich, welche nach adäquater Diagnostik und individueller Indikationsstellung die Progredienz der Erkrankung, das Auftreten neuer Sensibilisierungen und den Übergang in ein Asthma bronchiale im Rahmen des sog. Etagenwechsels minimieren kann [5, 43, 44].

Die durch die allergische Rhinitis und ihre Komorbiditäten hervorgerufenen sozio-ökonomischen Folgen sind erheblich und ergeben sich aus direkten, indirekten und intangiblen Kosten des Gesundheitswesens und der Gesamtwirtschaft. Die Kosten der AR betragen im Jahre 2000 ca. 240 Millionen Euro, die der allergischen Atemwegserkrankungen insgesamt (und somit möglicher Folgeerkrankungen der AR) mindestens 5,1 Milliarden Euro [33, 39]. Dabei ist in Rechnung zu stellen, dass nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) nur ein Drittel der Patienten mit AR überhaupt und nur 10% nach den geltenden Empfehlungen behandelt werden [10].

## **Definition**

Die allergische Rhinitis wird klinisch definiert als eine symptomatische Erkrankung der Nase, induziert durch eine IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut nach Allergen-exposition. Die AR kann klinisch unterteilt werden in eine saisonale, perenniale oder berufsbedingte Form, wobei diese Einteilung nicht konsistent gebraucht werden kann. Saisonale Allergene können beinahe das ganze Jahr präsent sein, und perenniale Allergene zeigen „saisonale Schwankungen“ ihrer Expositionslevel über das Jahr, wobei Allergenexposition und Symptome nicht sicher

korrelieren und daher auch keine therapeutischen Konsequenzen abgeleitet werden können. Daher wurde von der WHO-Arbeitsgruppe eine neue Klassifizierung vorgeschlagen, die die Dauer der Symptomatik in den Vordergrund stellt. Die Schwere der Symptomatik soll anhand ihrer Ausprägung und anhand der Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten definiert werden (Tabelle 2).

### **Zunahme der atopischen Erkrankungen**

Es finden sich in der Literatur verschiedene Übersichtsarbeiten, die das erste Auftreten der Krankheit beschreiben, den Krankheitsverlauf charakterisieren und mögliche Triggerfaktoren, welche die individuelle Ausprägung des atopischen Krankheitskomplexes bestimmen, näher untersuchen [33, 43, 44]. In Deutschland hat die multizentrische Atopiestudie (MAS) ganz entscheidenden Anteil an dem Verständnis über die Allergieentwicklung bei Kindern [23, 43].

Obgleich sich die typischen Heuschnupfen-Symptome häufig erst nach dem 2. Lebensjahr ausbilden, ist davon auszugehen, dass die entsprechenden Sensibilisierungen und damit auch die Initialzündung des „allergischen Marsches“ bereits in den ersten Lebensmonaten erfolgt [18].

Allergien gehören heute zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter, was durch eine signifikante Zunahme dieser Erkrankungen im Kindesalter in den letzten 20 Jahren bedingt ist [12, 30, 40, 41, 46]. Das statistische Bundesamt [39, 40] bezifferte den Anteil von 600 000 (6-7%) Neurodermitis-Patienten, 270 000 bis 630 000 (3-7%) Asthmatikern und 270 000 bis 990 000 (3-11%) Heuschnupfen-Patienten unter den 5-15 Jährigen.

### **Genetik und Umweltfaktoren:**

Die genetische Prädisposition scheint einen besonderen Anteil bei der Genese von allergischen Erkrankungen zu haben, dies gilt im besonderen für die allergische Rhinitis. Darüber hinaus haben verschiedene Umweltbedingungen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung. Nahrungs- und Umweltallergene scheinen das sich entwickelnde Immunsystem des Kindes besonders zu modulieren, was gerade für die Ausbildung allergenspezifischer Antikörper im Rahmen der allergischen Sensibilisierung eine besondere Schlüsselrolle zu spielen scheint. Einen protektiven Effekt in dieser Konditionierungsphase scheint der Kontakt zu Infektionserregern bakteriellen und viralen Ursprungs zu haben. In diesem Zusammenhang lassen die Ergebnisse der MAS-Studie den Schluß zu, dass häufige virale Infekte der oberen Atemwege im Säuglingsalter eine niedrigere Asthmaprävalenz zur Folge haben [23].

### **Allergiediagnostik im Kindesalter**

In Anbetracht der Zunahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen im Kindesalter wird der hohe Stellenwert der entsprechenden Allergiediagnostik auch schon in den ersten Lebensjahren verdeutlicht.

Häufig gibt in den ersten Lebensmonaten schon die Befragung der Eltern nach Ekzemen, chronisch auftretenden Magen-Darm-Beschwerden und häufige bronchiale Beschwerden einen ersten Hinweis auf eine Allergie.

Ab dem 5. Lebensjahr entspricht die Bedeutung und Durchführung der Allergietestungen denen der erwachsenen Allergikern. Unklarer ist hingegen die Situation bei jüngeren Kindern: insgesamt werden heute allgemein jüngere Kinder mit dem Argument einer fehlerhaften Interpretation seltener getestet. Aufgrund der geschilderten Erkenntnisse über die immunologischen Prozesse der Sensibilisierung

gerade in den ersten Lebensmonaten- und Jahren gewinnt die Allergietestung auch in diesem Lebensalter zunehmend an Bedeutung. Die Bedeutung der Allergietestungen wird in der prospektiven Studie von Delacourt et al. [8] verdeutlicht, in welcher bei Kindern von bis zu 2 Jahren, bei welchen ein im Rahmen einer obstruktiven Erkrankung durchgeführter Prick-Test gegen *D. pteronyssinus* oder Katzenhaaren positiv ausfiel, sich in allen Fällen 18 Monate später ein manifestes, infantiles Asthma bronchiale entwickelte.

Ziel einer optimalen, individuellen Allergiediagnostik im Kindesalter sollte sein, Kleinkinder mit erhöhtem Risiko für die spätere Entwicklung von allergischen Erkrankungen im Rahmen des „allergischen Marsches“ möglichst früh zu identifizieren und diesen eine spezifische Karenz, Pharmakotherapie und (kausale) Immuntherapie angedeihen zu lassen.

### **Besonderheiten der Therapie im Kindesalter**

Zum Ausschluß einer weiteren Sensibilisierung, Progredienz der Erkrankung und Ausbreitung des Entzündungsgeschehens auf die Lunge im Sinne eines Etagenwechsels ist nach einer individuell ausgerichteten allergologischen Diagnostik möglichst frühzeitig die adäquate Einleitung von Karenzmaßnahmen, die Optimierung einer Pharmakotherapie und Initialisierung der kausalen, spezifischen Hyposensibilisierung (SIT) einzuleiten.

Die therapeutischen Möglichkeiten entsprechen den Optionen aus der „Erwachsenen-Allergologie“, doch finden sich auch wichtige Unterschiede [30].

### **Prävention:**

Allgemein wird unter der sog. „Primärprävention“ die Verhinderung einer allergischen Sensibilisierung verstanden. Es finden sich in neueren Studien Hinweise, dass durch

eine frühe postpartale Allergenreduzierung das Auftreten von atopischen Erkrankungen i.S. einer Primärprävention verringert werden kann [19]. Allerdings ist noch nicht abschließend geklärt, ob durch die primäre Prävention auch das spätere Auftreten von Neuerkrankungen an Asthma reduziert werden kann.

Kinder mit allergischen Elternteil oder Geschwistern tragen ein hohes Risiko, ebenfalls eine allergische Erkrankung zu erleiden. Umso wichtiger ist, diesen „Risiko“- Patienten und seine Eltern ausführlich über die Erkrankung zu informieren. Empfehlungen finden sich in den „Frankfurter Thesen“ des Aktionsbündnisses „Allergieprävention“ [10].

Als „Sekundärprävention“ kann die Allergen-Karenz gesehen werden: d.h. man wird versuchen, einen allergisch sensibilisierten Patienten vor dem Kontakt mit dem auslösenden Allergen zu schützen. Für die Karenzmaßnahmen gelten für Kinder die gleichen Überlegungen wie in der „Erwachsenen-Allergologie“, d.h. Einleitung von *encasing*-Maßnahmen bei Milben-Allergikern, Überzeugung der Notwendigkeit, das Haustier abzuschaffen bei Tierhaar-Allergikern, Beratung bezügl. der Urlaubsplanung etc.

### **Nasenspülungen / Solelösungen**

Bei vielen Eltern besteht der Wunsch nach „natürlichen Behandlungsalternativen“ für die Therapie der AR. Leider liegen bis heute für viele dieser Behandlungsformen keine ausreichenden Daten vor.

Die Anwendung von Solelösungen bei AR wurde hingegen gut dokumentiert und kann somit für Kinder mit AR empfohlen werden.

In einer randomisierten Studie wurden die Effekte einer Nasenspülbehandlung mit isoosmotischer Emser Salz-Lösung bei Patienten mit saisonaler AR in Ergänzung zu einer medikamentösen Therapie untersucht [22].

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Symptomatik als auch der Verbrauch an antiallergischer Medikation in der Nasenspülgruppe um mehr als 30% verringert werden konnte. Nasenspülungen mit Sole-Lösungen erscheinen demnach als sinnvolle Ergänzung einer medikamentösen Therapie der saisonalen AR und können zur Reduktion des Medikamentenverbrauches beitragen.

### **Pharmakotherapie**

Die medikamentöse Behandlung der AR im Kindesalter hat neben der Symptomreduktion als wesentliches Ziel eine Reduktion der entzündlichen Nasenschleimhautveränderungen und somit einer weitestgehenden Prophylaxe vor Langzeitschäden.

Die Therapie orientiert sich am aktuellen Schweregrad mit dem Ziel, das bestmögliche Verhältnis zwischen Symptomkontrolle und unerwünschten Nebenwirkungen dauerhaft zu erreichen („Stufentherapie“, Tab. 3, [35, 38]). Auch die optimale Kombination von Medikamenten ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung (Abb. 1). Die Wahl der Medikamente und der adäquaten Dosis schließt jeweils eine Entscheidung über den optimalen Applikationsweg (inhalativ, oral, parenteral) ein. Die Wirkung der Medikation lässt sich durch Nasenendoskopie, Rhinomanometrie oder tritrierte nasale Provokationstestungen und auch durch Führen eines Peak flow-Protokolls objektivieren.

## ***Topische Applikation***

Durch topische Applikation können bei ausreichender Durchdringung der Epithelschicht erheblich höhere Konzentrationen in den Atemwegsschleimhäuten erzielt werden als bei systemischer Gabe, zudem tritt die Wirkung häufig rascher ein. Gerade in der Therapie von Kindern ist ein wichtiger Vorteil der topischen Applikation darin zu sehen, dass bei gleichzeitig erheblich reduzierter Konzentration im Blut und reduzierter Gesamtkörperdosis systemische Nebenwirkungen in geringerem Maße als bei einer systemischen Applikation zu erwarten sind.

Bis vor einigen Jahren wurden für die topische Applikation Treibgas-Dosieraerosole verwendet. Für Nasensprays waren diese jedoch aufgrund der massiven mechanischen Beeinträchtigung der Nasenschleimhaut durch das mit hoher Geschwindigkeit ausgebrachte Aerosol wenig geeignet, zumal eine sehr schlechte Verteilung des so ausgebrachten Wirkstoffs in der Nase erfolgt. Durch die europäische Gesetzgebung zur FCKW-Reduktion wurden diese inzwischen durch Pumpsprays mit wässrigen Lösungen ersetzt. Diese haben den Vorteil, daß sie zu geringerer mechanischer Irritation führen und die ausgebrachten großen Aerosole zudem fast vollständig in der Nase adsorbieren.

Die eigenständige Applikation ist für Kinder ca. ab dem 5. Lebensjahr problemlos zu erlernen und durchzuführen, für kleinere Kinder empfehlen sich Düsen- und Ultraschallvernebler.

Von wichtiger Bedeutung ist, den kleinen Patienten und die Eltern in der richtigen Handhabung des Applikationssystems zu schulen und dies auch regelmäßig zu überprüfen. Auch sollte das Kind vertraut gemacht werden mit dem richtigen Umgang mit Hilfsmitteln wie z.B. Inhalationshilfen.

Falls ein therapeutischer Erfolg mit den topischen Medikamenten nicht erreicht werden kann, sollte die orale systemische Applikation der Medikamente zum Einsatz kommen. Im folgenden werden die verschiedenen Substanzklassen charakterisiert und die Besonderheiten bei dem Einsatz an Kindern herausgearbeitet.

### **$\alpha$ -Sympathomimetika**

$\alpha$  -Sympathomimetika stehen zur topischen Applikation an der Nase (z.B. Xylometazolin, Oximetazolin, Naphazolin, Tramazolin, Tetryzolin) und zur systemischen Applikation (z. B. Pseudoephedrin, Phenylpropanolamin) zur Verfügung. Sie stimulieren sympathische  $\alpha$  1- und  $\alpha$  2-Rezeptoren und haben eine Verminderung des nasalen Blutvolumens und des Blutflusses zur Folge. Sie bieten sich insbesondere bei starker nasaler Obstruktion für die Initialphase der Behandlung an, bis z.B. eine Kortikosteroidbehandlung ausreichend wirkt. Jedoch können sie aufgrund ihrer ausgeprägten Tachyphylaxie rasch ihre Wirksamkeit verlieren. Auch die Gefahr einer Schleimhautschädigung bei längerfristigem Gebrauch im Sinne einer Rhinitis medicamentosa ("Privinishmus") schränkt den dauerhaften therapeutischen Einsatz gerade beim Kind deutlich ein. Eine Alternative zu zur Anwendung von Nasensprays oder -tropfen ist die Applikation als Gel.

### **Anticholinergika**

Anticholinergika wie z.B. Ipratropiumbromid wirken durch kompetitive Hemmung muskarinerner Acetylcholin-Rezeptoren, die in der Nasenschleimhaut an Drüsenzellen vorkommen. Bei nicht anders zu beherrschender nasaler Hypersekretion können topische Anticholinergika bei allergischen [20] und

nichtallergischen [11] Rhinitiden auch bei Kindern eingesetzt werden, sie sind allerdings nicht Mittel der ersten Wahl.

In Deutschland ist für die nasale Applikation von Ipratropium ein Nasenadapter für das Bronchotherapeutikum (Atrovent®) verfügbar. Alternativ ist über die internationale Apotheke (z.B. aus Frankreich) eine besser geeignete wässrige Lösung (Atrovent-nasal®) verfügbar. Bei Langzeitanwendung werden Nebenwirkungen durch zu trockene Schleimhäute (Epistaxis, Borkenbildung) beschrieben.

### **Mastzellstabilisatoren**

Die Wirkstoffgruppe der Chromone umfasst die Cromoglicinsäure (DNCG) und Nedocromil. Diese Substanzen hemmen auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Leukozyten durch Besetzung des Kalziumkanals die Mediatorfreisetzung [25, 35]. Die Substanz wird bei oraler Einnahme nur zu ca. 1% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und kann daher therapeutisch nur topisch angewendet werden. Hierzu wird es auf die Nasenschleimhaut oder die Konjunktiven in vier- bis sechsstündigen Abständen appliziert.

Die therapeutische Wirkung von DNCG 4 mal täglich (Compliance!) wurde in einigen kontrollierten Studien für die saisonale allergische Rhinitis nachgewiesen [17]. Chromone sind deutlich weniger wirksam als orale oder topische Antihistaminika und topische Glukokortikosteroide [37, 38]. Auch für Kinder wurde gezeigt, dass topische Glukokortikosteroide effektiver sind als DNCG [14].

Insgesamt sind die Chromone gut verträglich, bei der AR den anderen Arzneimittelgruppen an Wirksamkeit aber unterlegen. Ihr Einsatz bei Kindern wird

aufgrund der häufig notwendigen Applikation und der geringen Wirksamkeit nicht mehr empfohlen

#### **Antihistaminika, oral und topisch (Tab. 4)**

Die Antihistaminika der sog. „ersten Generation“ waren nicht ausreichend rezeptorspezifisch und konnten die Blut-Hirn-Schranke überwinden, was ein großes Nebenwirkungsprofil mit Mundtrockenheit, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Übelkeit, Harnverhalt etc. zur Folge hatte. Daher haben diese Medikamente heute nur noch als parenterale Präparate zur Anwendung beim anaphylaktischen Schock oder als orale Präparate bei erwünschter sedierender Wirkung eine gewisse Bedeutung.

Die Antihistaminika der 2. Generation gelten als nicht bzw. weniger sedierend und sind deutlich rezeptorspezifischer [5, 27, 33]. Antihistaminika dieser Generation haben einen guten Effekt auf die nasalen und nicht-nasalen Symptome der durch saisonale und perenniale Allergene bedingten allergischen Rhinokonjunktivitis, sie sind allerdings weniger effektiv bei nasaler Obstruktion [35].

Durch eine höhere Rezeptorbindungsaffinität neuerer Antihistaminika (von einzelnen Autoren auch als „Antihistaminika der 3. Generation“ beschrieben) können so auch klinische Effekte auf die nasale Obstruktion und die Symptome eines Begleitasthmas bei AR beobachtet werden [4]. Aufgrund ihrer Pharmakokinetik haben diese Substanzen ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil (keine Sedierung und Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistungen, keine anderen Nebenwirkungen wie anticholinerge Effekte, Gewichtszunahme, Leber- oder Nierentoxizität etc.) und können bei Kindern mit allergischer Rhinitis und/oder Asthma bronchiale hervorragend eingesetzt werden [42, 43].

Antihistaminika können topisch sowohl an der Nase als auch am Auge angewendet werden. Der Wirkungseintritt tritt rasch auf (innerhalb von 15 Minuten), bei zweifacher täglicher Einnahme werden sie sehr gut vertragen. Bei Azelastin kann z.T. vorübergehend ein bitterer Geschmack auftreten. Der Einsatz topischer Antihistaminika ist bei intermittierender AR oder als „On demand“-Therapie indiziert.

Eine Übersicht über die verschiedenen Antihistaminika findet sich in Tab. 4.

### **Glukokortikosteroide (GKS), topisch und systemisch**

Mit der Einführung von Beclomethasondipropionat (BDP) im Jahre 1973 wurde die topische Therapie der allergischen Rhinitis mit einem Glukokortikosteroid möglich. Seidem spielen Glukokortikosteroide eine zentrale Rolle in der antiallergischen Therapie, da da sie nahezu alle im Rahmen der allergischen Entzündungskaskade ausgelösten Prozesse modulieren bzw. inhibieren können [16]. Die gefürchteten Kortisonnebenwirkungen entstehen nach lang dauernder systemischer Gabe, dagegen kann durch die topische Applikation bei kontinuierlicher Anwendung eine hohe Schleimhautkonzentration bei minimalem Risiko systemischer Nebenwirkungen auch bei Kindern erreicht werden [3].

Der regelmäßige Einsatz von topischen Kortikosteroiden reduziert alle nasalen Symptome einschliesslich der nasalen Obstruktion stärker als orale Antihistaminika. Hierdurch wird die Konzentration verschiedener Entzündungsmediatoren (einschl. Histamin) an der Nasenschleimhaut vermindert.

Wenn die konjunktivale Symptomatik im Vordergrund steht, ist die Kombination von topischem GKS mit einem Antihistaminikum sinnvoll, da topische GKS den

Antihistaminika bei der Unterdrückung der allergischen Augensymptome unterlegen sind.

Eltern und Kind sollten über den protrahierten Wirkeintritt (Beginn der Wirkung nach einem Tag, Maximum nach wenigen Wochen) sowie den richtigen Gebrauch (Sprühstoß parallel zum Nasenseptum in sagittaler Ebene applizieren) informiert werden.

Die Langzeitgabe moderner GKS über ein Jahr verursacht keine Atrophie oder Störung der mukoziliären Clearance. Zur Vermeidung von systemischen Effekten sollte bei Kindern und längerem Gebrauch GKS mit geringer Bioverfügbarkeit eingesetzt werden [32].

Allerdings gibt es Hinweise auf die Hemmung des Längenwachstums bei Kindern nach Langzeitgebrauch von Beclomethasondipropionat, einem GKS der zweiten Generation [32]. Bislang ergeben sich keine Hinweise, dass ähnliche Effekte auch bei den topischen GKS der dritten Generation auftreten. Die britischen (Committee on Safety of Medicine of the Medicines Control Agency) und US-amerikanischen (Food and Drug Administration) Behörden haben bezüglich möglicher Nebenwirkungen ein "class labeling" abgegeben, welches insbesondere bei Kindern die Anwendung der modernen Präparate empfiehlt. Demnach kann das Risiko bei diesen Präparaten für den sehr empfindlichen Parameter "Längenwachstum bei Kindern" als sehr gering eingestuft werden ([32], Tab. 5).

Zusammenfassend gehören die topischen Glukokortikosteroide neben den Antihistaminika zu den Therapeutika der ersten Wahl bei intermittierender und persistierender AR bei Erwachsenen und Kindern, und sollten insbesondere bei persistierender mässig bis schwerer Symptomatik mit nasaler Obstruktion eingesetzt werden.

Die Gabe systemischer GKS ist bei Kindern nach Möglichkeit zu vermeiden.

### **Leukotrienrezeptorantagonisten**

Leukotriene sind zentrale Mediatoren in der allergischen Entzündungskaskade und hierbei insbesondere an der Sekretion und Obstruktion beteiligt. Leukotrienrezeptorantagonisten (LT-RA) hemmen hierbei die Eosinophilen-Migration. Sie können beim therapierefraktären kindlichen (allergischen oder nicht-allergischen) Asthma bronchiale indiziert sein. Die Wirkung auf die allergische Rhinitis ist aber eher schwach, so daß bei ausgeprägten rhinitischen Beschwerden die Kombinationstherapie z.B. mit einem nasalen Steroid möglich ist [3, 35].

### **Spezifische Immuntherapie (SIT) im Kindesalter**

Verschiedene Gründe sprechen dafür, dass eine spezifische subkutane SIT bei AR bereits im Kindesalter indiziert ist und sogar möglicherweise besonders Erfolg versprechend ist:

- die Allergene sind im Kindesalter oft Haupttrigger der Erkrankung
- die Erkrankung hat noch nicht zu Sekundärveränderungen geführt
- der "allergische Marsch" ist potenziell beeinflussbar
- die Ausweitung des Sensibilisierungsspektrums kann verhindert werden

Die SCIT ist bei geeigneter Indikation im Kindesalter als risikoarm anzusehen. Die Rate von systemischen Reaktionen liegt unter 0,1% der Injektionen. Entscheidend für den Erfolg ist die richtige Einschätzung, welches Kind von einer solchen Therapie

profitieren wird, d.h. die Indikationsstellung. Diese unterscheidet sich nicht prinzipiell von der im Erwachsenenalter. Zusätzlich sollten jedoch präventive Aspekte berücksichtigt werden: Diese betreffen eine mögliche Verhinderung des Etagenwechsels (Neuaufreten eines Asthma bronchiale bei bestehender Rhinokonjunktivitis) [28] sowie die positive Beeinflussung der Entwicklung neuer Sensibilisierungen [9, 13, 31]. Wie auch in der „Erwachsenen-Allergologie“ sollte die spezifische Immuntherapie nur von einem Arzt durchgeführt werden, welcher in der Lage ist, eine evtl. auftretende Unverträglichkeitsreaktion sicher und adäquat zu behandeln.

Eine feste untere Altersgrenze lässt sich nicht generell festlegen: mehr aus psychologischen als aus immunologischen Gründen gilt, dass Kinder eine SIT vom Schulalter an besser tolerieren.

Eine lokale (z.B. sublinguale) SIT mit Allergenen hätte aufgrund der fehlenden Invasivität gerade im Kindesalter potenzielle Vorteile. Allerdings wird die Allergenapplikation ohne ärztliche Aufsicht kontrovers beurteilt. Aufgrund des zum großen Teil unbefriedigenden Wirksamkeitsnachweises in kontrollierten Studien sowie fehlenden Nachweises der präventiven Wirkung durch die SLIT kann die lokale Applikation im Kindesalter für die Anwendung in der Praxis derzeit noch nicht empfohlen werden.

Einige wichtige **praktische Hinweise** sind bei der Anwendung der SIT im Kindesalter zu beachten. In der Regel akzeptieren Kinder ab dem Schulalter die regelmässigen subkutanen Injektionen nach kurzer Zeit problemlos. Eine kindgerechte Umgebung, keine falschen Versprechungen über den möglichen kurzen, leichten Schmerz ("Mückenstich") und evtl. die Hand der Mutter während der Injektion unterstützen

eine vertrauensvolle und möglichst angstfreie Atmosphäre. Das zeitaufwendige vorherige Anlegen lokalanästhesierender Pflaster sollte Einzelfällen vorbehalten sein. Kind und Eltern sollten instruiert werden, daß am Tage der Injektion sportliche Betätigungen unterbleiben. Reguläre Impfungen werden nicht während der Steigerungsphase, sondern mitten im Intervall der 4-wöchentlichen Erhaltungsdosen durchgeführt. Bei auftretenden typischen akuten Kinderkrankheiten oder fieberhaften Infekten wird die nächste Injektion frühestens 1 Woche nach Gesundung des Kindes verabreicht und ggf. - je nach Länge des Aussetzens - die vorherige Dosis wiederholt oder sogar reduziert. Ein leichter Schnupfen oder Husten (ohne Fieber, ohne Krankheitsgefühl und bei weiterem Schulbesuch) muss dagegen nicht zu einem Aussetzen der Therapie führen.

### **Chirurgische Maßnahmen**

Eine chirurgische Intervention bei AR im Kindesalter kann angezeigt sein bei therapieresistenter nasaler Obstruktion durch Hypertrophie der unteren oder mittleren Muscheln oder Folgeerkrankungen wie z.B. einer chronischen Rhinosinusitis.

Auch wenn die chirurgische Therapie der Muschelhypertrophie die allergische Entzündung nicht beeinflussen kann, so zeigte eine Studie doch deutliche und lang anhaltende Effekte auf alle Symptome einer perennialen AR [29].

Chirurgische Massnahmen sind daher bei Versagen der Arzneimitteltherapie oder klinisch relevanten anatomischen Beeinträchtigungen indiziert.

## Tabellen

Tabelle 1: Symptome und Komorbidität der allergischen Rhinitis im Kindesalter

<b>Primäre Symptome</b>	<b>Sekundäre Symptome</b>	<b>Komorbidität</b>
Niesen	Husten	Konjunktivitis
Juckreiz	Halsschmerzen	Sinusitis
Sekretion	Halitosis	Asthma
Obstruktion	Lidödeme	Atopisches Ekzem
	Rhinophonia clausa	Nahrungsmittelallergie
	Mundatmung/Dyspnoe	Rezidivierender Paukenerguß
	Schlafstörungen	Gedeihstörung
	Nasale Hyperreaktivität	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit
		Zahn- und Kieferfehlstellungen

Tabelle 2: Klassifikation der allergischen Rhinitis (mod. nach [5])

Dauer der Symptomatik:	
"intermittierend"	"persistierend"
- weniger als 4 Tage pro Woche	- mehr als 4 Tage pro Woche
- oder weniger als 4 Wochen	- und mehr als 4 Wochen
Schwere der Symptomatik:	
"Gering"	"Mäßig - schwer"
- Symptome sind vorhanden	- Symptome sind vorhanden und
belastend	
- Symptome beeinträchtigen	- Symptome beeinträchtigen die
die Lebensqualität nicht	Lebensqualität

Lebensqualitätsparameter: Schlafqualität, schulische oder berufliche Leistungen, Alltagstätigkeiten, sportliche Aktivitäten

Tabelle 3: Stufenschema zur Behandlung nasaler Beschwerden bei Rhinitis allergika im Kindesalter (nach [35, 38])

	<b>Beschwerden</b>	<b>Substanz</b>
Stufe	gering	Mastzellstabilisator topisch
1 Stufe	mittelgradig:	Antihistaminikum topisch
2	hpts. Obstruktion	alpha-Sympathomimetikum topisch (zu Beginn) Kortikosteroid topisch
	hpts. Niesreiz, Juckreiz, Rhinorrhoe	Antihistaminikum topisch
Stufe	stark:	
3	hpts. Obstruktion	alpha-Sympathomimetikum topisch (zu Beginn) Kortikosteroid topisch + Antihistaminikum oral
	hpts. Sekretion, Juckreiz (hpts. Rhinorrhoe)	Antihistaminikum topisch + Antihistaminikum oral (evtl. + Anticholinergikum topisch) + Antihistaminikum oral

Stufe	sehr beeinträchtigt	Medikation wie Stufe 3
4		+ Leukotrienantagonist, ggfls. Kortikosteroid oral + topische Medikation wie s.o.

Tab. 4: Antihistaminika im Überblick [4]

Bezeichnung	Generischer Name	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen	Kommentare	
<b>Orale H1-Antihistaminika</b>	<b>3. Generation</b>	Blockade der H1-Rezeptoren. H1-Rezeptor-abhängige und unabhängige anti-entzündliche Effekte.	<b>3. Generation</b> Nebenwirkungen im Plazebobereich, keine Interaktion mit Nahrungsmitteln/ Arzneimitteln.	<b>3. Generation</b> antiobstruktive Wirkung	
	<b>2. Generation</b>	Levocetirizin		<b>2. Generation</b> Günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis, der 1. Gener. überlegen.	
		Cetirizin	der 2. und 3. Generation	<b>2. Generation</b> Keine Sedierung durch die meisten Medikamente.	Gut wirksam bei Nasen- und Augensymptomen.
		Ebastin	können einmal täglich angewendet werden.	Keine anticholinergen Effekte.	
		Fexofenadin		Keine Kardiotoxizität.	
		Loratadin			
		Mizolastin			
		Acrivastin			
		Azelastin			
		<b>1. Generation</b>	Tachyphylaxie-Entwicklung.		
		Chlorpheniramin			
		Dimetindenmal			

	eatClemastin Hydroxyzin u.a. <b>Kardiotoxisch</b> Astemizol Terfenadin		<b>1. Generation</b> Üblicherweise sedierend und/ oder anticholinerge Effekte	<b>Kardiotoxisch</b> <b>e</b> <b>Antihistaminik</b> <b>a</b> sollten vermieden werden.
<b>Topische H1-          Antihistaminik          a (Intranasal,          intraokulär)</b>	Azelastin Levocabastin	Blockade der H1-Rezeptoren (s.o.). Einige anti- allergische Effekte durch Azelastin.	Geringfügige lokale Nebenwirkunge n.	Schnell wirksam (nach < 30 min) gegen Nasen- oder Augensymptom e.

Tab. 5: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Charakteristika topischer GKS [16]

BMP	Budesoni	Flunisoli	Triamcinolo	Fluticason	Mometaso
*	d	d	n-acetonid	-17-	n

	propionat					
Relative	1345	935	180	361	1800	1960
Rezeptoraffinität						
(Dexamethason = 100)						
Orale Bioverfügbarkeit	15%*	11%	20%	20%	1,2%	<1‰
Lipophilie (k')	2,80	2,85	1,32	1,17	3,46	3,58
Bindung an menschliche Nasenschleimhaut	2,88	1,67	0,94	keine Daten	4,28	3,69
(µg/g)						

(\* BMP wird als Beclomethason-Dipropionat appliziert, dessen orale Bioverfügbarkeit größer ist)

## Abbildungen

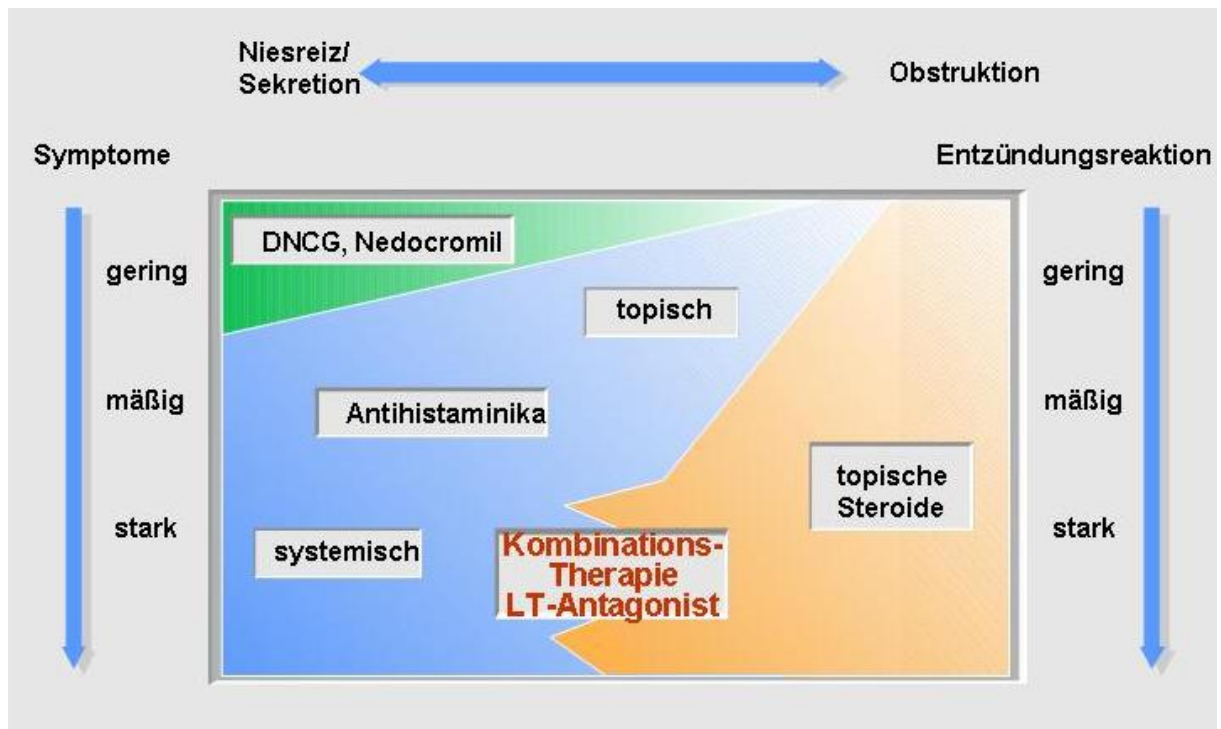


Abb.1: Kombination von Medikamenten in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung (modifiziert nach [1])

## Literatur

- [1] Bachert C, U Ganzer: Nasal hyperreactivity. Allergic rhinitis and differential diagnoses--consensus report on pathophysiology, classification, diagnosis and therapy.  
Laryngorhinootologie 76(2), 65-76 (1997)
- [2] Bachert C, K Hörmann, R Mösges, G Rasp, H Riechelmann, R Müller, H Luckhaupt, BA Stuck, C Rudack: An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. Allergy 58(3), 176-91 (2003)
- [3] Bonsmann U, C Bachert, KW Delank, P Rohdewald: Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application. Allergy 56, 532-35 (2001)
- [4] Borchard U: Neue H<sub>1</sub>-Antihistaminika im Vergleich. Allergologie 26, 24-32 (2003)
- [5] Bousquet J, P van Cauwenberge, N Khaltaev , C Bachert: Management of allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J Allergy Clin Immunol 108, 147-334. (2001)

- [6] Corey JP, RE Adham, AH Abbass, I Seligman: The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol.* 15, 138-44 (1994)
- [7] Craig TJ, S Teets, EB Lehman, VM Chinchilli, C Zwillich: Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 101, 633-7. (1998)
- [8] Delacourt C, D Labbe, A Vassault, D Brunet-Langot, J de Blic, P Scheinmann: Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 49, 115-22. (1994)
- [9] Des Roches A, L Paradis, JL Menardo, S Bouges, JP Daures, J Bousquet : Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 99, 450-3 (1994)
- [10] DGAI.: DGAI-Stellungnahme: Allergie-Prävention. *Allergo J* 2, 36-37 (1993)
- [11] Dolovich J, L Kennedy, F Vickerson, F Kazim: Control of the hypersecretion of vasomotor rhinitis by topical ipratropium bromide. *J Allergy Clin Immunol* 80, 274-8 (1987)

- [12] Downs SH, GB Marks, R Sporik, EG Belosouva, NG Car, JK Peat: Continued Increase in the prevalence of Asthma and Atopy." Arch Dis Child 84, 20-23. (2001)
- [13] Eng PA, M Reinhold, HP Gnehm: Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. Allergy 57, 306-12 (2002)
- [14] Fisher WG: Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. Ann Allergy 73, 515-20 (1994)
- [15] Gruber W, E Eber, P Mieder: Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients." Clin Exp Allergy 29, 176-81 (1999)
- [16] Hatz HJ: Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart: 1998
- [17] Holopainen E, Backman A Salo OP. " Effect of disodium cromoglycate on seasonal allergic rhinitis." Lancet 1, 55-57 (1971)

- [18] Holt PG, C McMenanim, D Nelson: Primary sensitisation to inhalant allergens during infancy. *Pediatr Allergy Immunol.*1, 3-13 (1990)
- [19] Kabesch M, E Von Mutius: Prevention of Asthma in Childhood. *Dtsch Med Wochenschr* 127, 1506-08. (2002)
- [20] Kaiser HB, SR Findlay, JW Georgitis, J Grossman, PH Ratner, DG Tinkelman, P Roszko, E Zegarelli, CC Wood: Long-term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0.06%. *J Allergy Clin Immunol.*95:1128-32 (1995)
- [21] Keith PK, Conway M, Evans S, Wong DA, Jordana G, Pengelly D, Dolovich J. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 93, 567-74 (1994)
- [22] Klimek L, V Johannssen, I Hundorf, G Hommel, K Hormann: A nasal rinsing with isoosmotic Emser brine solution is able to reduce drug use in seasonal allergic rhinitis *Allergologie* 24(7), 309 – 315 (2001)
- [23] Kulig M, R Bergmann, B Niggemann, G Burow, U Wahn: Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. The MAS Study Group. Multicentre Allergy Study. *Clin Exp Allergy* 28(11):1397-403 (1998)

- [24] Lack G: Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 108(1 Suppl), 9-15 (2001)
- [25] Mazurek N, G Berger, I Pecht: A binding site on mast cells and basophils for the anti-allergic drug cromolyn." *Nature* 286, 722-23 (1980)
- [26] McColley SA, JL Carroll, S Curtis, GM Loughlin, HA Sampson: High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest* 111, 170-3. (1997)
- [27] Merk HF: Pharmakotherapie allergischer Erkrankungen. *Z aerztl Fortbildung Quallsich* 97, 453-63 (2003)
- [28] Möller C, S Dreborg, HA Ferdousi, S Halken, A Host, L Jacobsen, A Koivikko, DY Koller, B Niggemann, LA Norberg, R Urbanek, E Valovirta, U Wahn: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 109, 251-6 (2002)
- [29] Mori S, S Fujieda, M Igarashi, GK Fan, H Saito: Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 29, 1542-8 (1999)

- [30] Passali D, Moessges R: Allergic Rhinitis in Childhood. Allergy 54, Suppl. 55 (1999)
- [31] Pajno GB, G Barberio, F De Luca, L Morabito, S Permiani: Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy 31: 1392-7 (2001)
- [32] Rachelefsky G, P Chervinsky, E Meltzer, R Morris, J Seltzer, D Skoner: An evaluation of the effects of beclomethasone dipropionate on long-term growth in children. J Allergy Clin Immunol 101, 236 (1998)
- [33] Ring J, J Wenning: Weißbuch: Allergie in Deutschland 2000. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. Urban und Vogel, München (2000)
- [34] Ring J: Neurodermatitis: Expertise zur Gesundheitlichen Versorgung und Vorsorge Bei Kindern mit Atopischem Ekzem. Landsberg: Ecomed (1998)
- [35] Ring J: Allgemeine Allergotherapie und -Prävention. In Angewandte Allergologie. 3.Auflage Hrsg: Ring J. München: MMV Medizin, 307-12 (2004)

- [36] Ruoppi P, J Seppa, J Nuutinen: Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. *Acta Otolaryngol.* 113, 201-5 (1993)
- [37] Schata M, W Jorde, U Richarz-Barthauer: Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol* 87, 873-78 (1991)
- [38] Schmutzler W: Antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie. In: *Allergologie*. Hrsg. Heppt W, Renz H, and Röcken M. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 160-74 (2005)
- [39] Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland. Spezialbericht Allergien. Metzler-Poeschel, Stuttgart, 1997
- [40] Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland. Spezialbericht Allergien. Metzler-Poeschel, Stuttgart, 2000
- [41] UCB Institute: Epidemiology, Prevalence of allergic diseases. *European Allergy White Paper* 14-47 (1997)
- [42] Vuurman EF, LM van Veggel, MM Uiterwijk, D Leutner, JF O'Hanlon: Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy.* 71:

121-6 (1993)

[43] Wahn U, R Seger, V Wahn: Pädiatrische Allergologie und Immunologie. Urban & Schwarzenberg, München, 1999.

[44] Wahn U: What drives the allergic march? *Allergy* 55, 591-99 (2000)

[45] Williams H: Worldwide variations in the prevalence of atopic eczema. In: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)." *J Allergy Clin Immunol.* 103, 125-38. (1999)

[46] Wright AL, CJ Holberg, FD Martinez, M Halonen, W Morgan, LM Taussig: Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics.* 94, 895-901 (1994)