



Zur Prophylaxe in den Stall?

Allergien bei Kindern

Oliver Fuchs, Erika von Mutius

» DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Asthma bronchiale und andere allergische Erkrankungen wie Lebensmittelallergien, atopische Dermatitis und allergische Rhinitis sind die häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Neben dem Verlust an Lebensqualität für die Betroffenen bedeuten Allergien aufgrund ihrer Häufigkeit auch eine erhebliche Belastung der Gesundheitssysteme. Aufgrund der Zunahme der Inzidenz bei Kindern wird die Prävalenz allergischer Erkrankungen bei Erwachsenen weiter steigen. Eine wirksame Prävention ist daher wichtig.

Zusammen mit der Schwangerschaft stellt das Kindesalter einen kritischen Zeitraum für die Entstehung von Allergien dar. Von der Zeit nach der Geburt über das Kleinkindalter bis zur Adoleszenz nimmt die Häufigkeit einer atopischen Sensibilisierung kontinuierlich zu, wobei die Krankheitsbilder wechseln können (2). Eine allergische Rhinitis und ein Asthma bronchiale können eine atopische Dermatitis oder obstruktive Episoden ablösen. Jedoch nicht alle Kinder mit obstruktiven Episoden im Kleinkind- und Vorschulalter (sog. „wheeze“) entwickeln später auch ein Asthma bronchiale. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Formen des Asthmas höchstwahrscheinlich unterschiedliche Erkrankungen darstellen, welche sich aus verschiedenen Phänotypen eines „wheeze“ entwickeln können (8).

Allergieprävention

Wie für Diagnostik und Therapie existieren auch für die Prävention allergischer Erkrankungen evidenzbasierte Empfehlungen. Der hausärztlichen und pädiatrischen Versorgung kommt durch die vergleichsweise enge Anbindung der Mütter und Kinder mit der Möglichkeit einer regelmäßigen Verlaufskontrolle eine Schlüsselrolle zu. Eine im März 2009 aktualisierte Auflistung von Maßnahmen zur primären und sekundären Allergieprävention aus den Leitlinien der „Ar-

beitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF) findet sich in **Tabelle 1**. Die beiden höchsten Empfehlungsklassen „A“ und „B“ ergeben sich dabei aus der Evidenzlage. „A“ besagt, dass die Empfehlung aufgrund mindestens einer methodisch validen, randomisiert-kontrollierten Studie erfolgt. Bei „B“ geschieht dies basierend auf einer ebenfalls gut durchgeführten, jedoch nicht randomisierten kontrollierten Studie (**Tabelle 2**).

Zusätzlich zu diesen Empfehlungen werden viele Haus- und Kinderärzte mit weiteren Fragen bezüglich anderer präventiver Maßnahmen konfrontiert. Lohnt es sich zusätzlich auch eine DNA-Chipanalyse durchzuführen, um das individuelle genetische Risikoprofil der Patienten zu bestimmen? Soll man als Hausarzt allen Schwangeren raten, in die Nähe eines Bauernhofs zu ziehen oder trotz der klaren Gefahren Rohmilch zu trinken? Machen Probiotika Sinn? Sollen sich Familien ab jetzt ein Haustier anschaffen um allergischen Erkrankungen der Kinder vorzubeugen, und wenn ja, welches? Mit diesem Artikel möchten wir gerne auf diese Fragen eingehen.

Genetik

Allergische Erkrankungen besitzen eine ausgeprägte genetische Komponente. Die Vererbung ist jedoch nur eine Facette eines komplexen Systems aus beeinflussenden Faktoren. Bisher war es

schwierig, Schlüsselgene bei allergischen Erkrankungen zu finden, da diese im Gegensatz zu monogenen Erkrankungen wie der Cystischen Fibrose multigen vererbt sind. Zusätzlich resultieren allergische Erkrankungen aus einem vielschichtigen Zusammenspiel von Genen und Umwelt. Diese interagieren wahrscheinlich in einer komplexen zeitlichen Dynamik mit unterschiedlichen Zeitfenstern.

Aufgrund der durch DNA-Chipanalysen möglich gewordenen Suche nach sogenannten genomweiten Assoziationen von DNA-Polymorphismen mit einem spezifischen Phänotypen erfuhr die Forschung auf diesem Gebiet in jüngster Vergangenheit einen enormen Antrieb und es existieren zahlreiche ausgezeichnete Übersichten hierzu (12, 14). Insgesamt haben die Ergebnisse dieser Studien aber enttäuscht. Im Gegensatz zur erhofften Entdeckung eines „Asthma- oder Allergiegens“ mit großen Effekten sind nach aktueller Datenlage eher zahlreiche Gene mit vielen kleinen Effekten involviert. Eine an ausreichender Evidenz orientierte Prädiktion eines Asthma bronchiale oder einer Allergie ist gegenwärtig nicht möglich.

Zusätzlich gelten die Ergebnisse der genetischen Assoziationsstudien nur für die Populationen und Ethnien, in denen sie auch durchgeführt wurden, und eine Übertragung der Ergebnisse ist ebenso wie eine Aussage bezüglich des indivi-



duellen Risikos nicht möglich (4). Eine genetische Untersuchung im Rahmen der diagnostischen Abklärung eines einzelnen Patienten macht deshalb – ganz abgesehen von den in keiner Relation zum Nutzen stehenden Kosten – gegenwärtig noch keinen Sinn.

Die Hygiene-Hypothese

1989 veröffentlichte David Strachan seine Beobachtung, dass die Anzahl älterer Geschwister einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung von Allergien ausübt und postulierte, dass dies durch Infekte resultierend aus „unhygienischen Kontakten“ geschieht (11). Dies war die Geburtsstunde der Hygiene-Hypothese. Darauf basierend wurde die Rolle von viralen sowie bakteriellen Infektionen im Kindesalter sowie die Bedeutung einer Exposition gegenüber bakteriellen Zellbestandteilen in der Umwelt untersucht. Dahinter steht die Vorstellung, dass diese eine Wirkung auf das ausreifende Immunsystem und dessen Imbalance zwischen Erregerabwehr (bei bis auf Infektionen mit Parasiten vorliegender Dominanz von T-Zellen des Subtyps Th1) und Allergien (mit vorherrschendem Subtyp Th2) ausüben.

Infektionen der unteren Atemwege im frühen Kindesalter haben sich als Risikofaktor für die Entwicklung obstruktiver Atemwegsbeschwerden herausgestellt, wohingegen obere Atemwegserkrankungen mit Rhinitis sowie der Besuch

von Kindertagesstätten ein anderes Bild zeigten und davor schützten. Hier kommen die unterschiedlichen Phänotypen obstruktiver Atemwegserkrankungen im Kindesalter ins Spiel. Liegt eine Atopie in der Familie vor, ist dies ein wichtiger Faktor, diese aufzuschlüsseln. Die Risikofaktoren unterscheiden sich je nachdem, ob es sich um einen atopischen oder nicht-atopischen Phänotyp handelt. Virale Erreger, allen voran **Rhinovirus** und **Respiratory Syncytial Virus (RSV)** werden als Verstärker und Demaskierer des zugrunde liegenden Phänotypen gesehen. **Rhinovirus** gilt als wichtiger Trigger des frühkindlichen, nicht-atopischen, transienten „wheeze“ und – bei persistierendem Asthma bronchiale – von Infektexazerbationen im Schulalter. Beim atopischen Subtyp konnten mehrere Studien zeigen, dass obere Atemwegserkrankungen einen protektiven Effekt ausübten, eventuell weil sie die allergische Komponente unterdrückten. Bei **RSV** zeigt die Datenlage, dass eine obstruktive Symptomatik bei nachgewiesener Infektion das Risiko erhöht, an einem Asthma bronchiale zu erkranken. Ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer Allergie ergibt sich weniger als für Rhinovirus (9).

Ebenso wie die Wirkung viraler Erreger wurde auch die Rolle bakterieller Infektionen bei der Entstehung allergischer Erkrankungen untersucht. Auch hier ist die Datenlage uneinheitlich. Obwohl in

einer norwegischen Studie eine Otitis media im Kleinkindalter bei vorliegender atopischer Diathese vor der Entstehung einer Allergie im Schulalter schützte, konnte dies in der MAS-Studie (Multi-centre Allergy Study) in Deutschland nicht bestätigt werden. Parasitäre Erkrankungen zeigten vor allem in endemischen Gebieten einen Schutz, die Ergebnisse lassen sich jedoch nicht auf europäische Verhältnisse übertragen (9). Insgesamt bietet die Hygiene-Hypothese bisher für die Wirkung viraler und bakterieller Infektionen auf die Entstehung allergischer Erkrankungen oder des Asthma-Syndroms noch kein übergreifendes Konzept oder gar praktische Anwendung.

Bauernhof-Studien

Ein weiterer Aspekt der Hygiene-Hypothese betrachtet den Zusammenhang zwischen den in der Umwelt vorkommenden bakteriellen Zellbestandteilen und allergischen Erkrankungen. Hierbei kann man die Entwicklung allergischer

SERVICE

Wichtige Internetadressen:

- <http://leitlinien.net>
Leitlinienregister der AWMF
- <http://www.ginasthma.com>
Global Initiative For Asthma
- <http://www.paediatriche-pneumologie.eu>
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
- <http://www.pneumologie.de>
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
- <http://www.ga2len.net>
Global Allergy and Asthma European Network
- <http://www.daab.de>
Deutscher Allergie- und Asthambund e.V.
- <http://www.aak.de>
Arbeitsgemeinschaft Allergisches Kind e.V. (AAK), Selbsthilfeorganisation
- <http://www.dnb-ev.de>
Deutscher Neurodermitikerbund e.V. (DNB), Selbsthilfeorganisation

Tab. 1: Empfehlungen zur primären und sekundären Allergieprävention aus der Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF), Register Nr. 061/016, Stufe S3 mit interdisziplinärer Abklärung (höchste Stufe), Stand 03/2009. Bedeutung der in den Leitlinien verwendeten Empfehlungsklassen siehe Tabelle 2.

Thema	Empfehlung	Empfehlungsklasse
Stillen	ausschließliches Stillen bis zum vollendeten 4. Lebensmonat	A
Mütterliche Ernährung in Schwangerschaft und / oder Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> ausgewogene und nährstoffdeckende Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit keine diätetischen Restriktionen (Meidung potenter Nahrungsmittelallergene) Fisch in der mütterlichen Ernährung während der Schwangerschaft oder Stillzeit 	A A B
Muttermilchersatznahrung bei Risikokindern ¹	<ul style="list-style-type: none"> Gabe partiell oder extensiv hydrolysierter Säuglingsnahrung bis zum vollendeten 4. Lebensmonat keine Soja-basierten Säuglingsnahrungen 	A A
Einführung von Beikost und Ernährung des Kindes im 1. Lebensjahr	<ul style="list-style-type: none"> keine Verzögerung der Beikosteinführung über den vollendeten 4. Lebensmonat keine diätetische Restriktion (Meidung potenter Nahrungsmittelallergene) Fischkonsum des Kindes 	A B B
Ernährung nach dem 1. Lebensjahr	keine allgemeine Diät	A
Haustierhaltung	<ul style="list-style-type: none"> für Personen ohne erhöhtes Allergierisiko¹ keine Einschränkung der Haustierhaltung bei Risikokindern¹ gilt: keine Anschaffung von felltragenden Tieren als Präventionsmaßnahme, möglichst keine Katzenhaltung 	B B
Hausstaubmilben	keine Reduktion der Exposition als Maßnahme der Primärprävention, jedoch zur Sekundär- und Tertiärprävention	B
Schimmel und Feuchtigkeit	Vermeidung eines Innenraumklimas, das Schimmelpilzwachstum begünstigt (hohe Luftfeuchtigkeit, mangelnde Ventilation)	B
Exposition gegenüber Tabakrauch	Keine aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch, besonders während der Schwangerschaft	A
Innenraumschadstoffe	Exposition gegenüber Innenraumschadstoffen wie z.B. Formaldehyd gering halten	B
Impfungen	alle Kinder, auch Risikokinder ¹ , sollen nach den aktuellen STIKO-Empfehlungen geimpft werden	A
Körpergewicht	Verhinderung von Übergewicht, insbesondere bei Kindern	A
Kfz-Emissionen	Exposition gegenüber Kfz-bedingten Emissionen so gering wie möglich halten	B
Einfluss von Probiotika	keine Empfehlung aufgrund Datenlage (siehe Text)	
Unspezifische Immunmodulation	Hinweise auf protektiven Effekt einer Immunmodulation (Bauernhofeffekt siehe Text)	
Antibiotikagabe	bisher kein Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Antibiotikagabe und Entstehung einer allergischen Erkrankung, keine Empfehlung	

¹ mind. ein Verwandter 1. Grades (Eltern, Geschwister) mit allergischer Erkrankung

Erkrankungen bei Kindern, die auf einem Bauernhof aufwachsen, im Vergleich zu natürlichen Kontrollen in der Nachbarschaft als Experiment der Natur sehen, und es schließt sich der Kreis zu den Bauernhof-Studien (9).

Ein Schutz fand sich für die Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen und für die Nachkommen der Mütter, die auf einem Bauernhof leben und arbeiten (13). Diese sind einer Vielzahl von Mikroben in ihrer Umgebung ausgesetzt. Gegenwärtig versucht man in prospektiven Kohortenstudien, diesen Effekt zeitlich und kausal weiter aufzuschlüsseln und somit die protektiven Faktoren, welche eine Bauernhofumgebung mit sich bringt und die für eine spezifische Immunmodulation (mit Verschiebung des Th1/Th2-Verhältnisses) verantwortlich sein könnten, zu identifizieren. Sie

scheinen das Risiko, in Europa an einer Allergie zu erkranken, um bis zu 70 Prozent gegenüber Nicht-Exponierten zu senken.

Zum einen zeigte sich bisher, dass Milch- und Milchproduktkonsum direkt vom Bauernhof eine große Rolle spielen (7, 16). Hier werden spezielle Fettsäuren (v.a. das Verhältnis bez. ω 6- zu ω 3-Fettsäuren), Proteinbestandteile sowie auch das Keimpektrum als Kandidaten gehandelt. Doch wird man sich davor hüten, den Teufel mit dem Beelzebub auszutreiben und generell Schwangeren sowie Kindern den Konsum von Rohmilch zu empfehlen. Das Gefahrenpotenzial durch *Listeria monocytogenes* und enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) lässt dies nicht zu. Die Population, in der diese protektiven Faktoren gefunden wurden, ist aufgrund ihrer Le-

bensumstände von Früh auf an ein anderes Keimmuster gewöhnt als die übrige Bevölkerung. Vielmehr wird man versuchen, in Zukunft die Faktoren nach ihrer Identifizierung der pasteurisierten Milch wieder zuzufügen und somit deren protektiven Effekt ohne Risiko zu nutzen.

Neben der Rohmilch erwies sich auch die Stallexposition der Mütter während der Schwangerschaft sowie der Kinder im ersten Lebensjahr (Abb. 1) als protektiv. In diesem Zusammenhang wird versucht, die Exposition mit mikrobiellen Bestandteilen in der Umgebung zu quantifizieren. Im Vergleich zu anderen Kindern wurden in Matratzen von Kindern, die auf einem Bauernhof aufwachsen, höhere Konzentrationen an Lipopolysaccharid (LPS, Zellwandbestandteil gramnegativer Keime) und Muraminsäure (Bestandteil der Zellwand gramposi-

tiver wie -negativer Bakterien) gemessen. LPS war mit einem geringeren Risiko einer Allergie und Muraminsäure mit einem geringeren Risiko für Asthma assoziiert (1, 15). Zudem sind zwei Stallkeime (**Lactococcus lactis** und **Acinetobacter lwoffii**) isoliert worden, die in ersten Mausstudien einen protektiven Effekt für das allergische Asthma bronchiale zeigen. Obwohl dies vielversprechende Ansätze sind, ist es noch ein weiter Weg, diese Ergebnisse in eine neue Präventionsmaßnahme zu überführen. Trotz bestehender Ansätze ist man also noch weit entfernt von einer Anwendung für die Allgemeinbevölkerung. Zudem muss nach genauer Identifikation und erklärbaren biologischen Mechanismen erst eine eingehende Untersuchung des Risikoprofils einhergehen. Es erscheint derzeit nicht praktikabel, von nun an alle Schwangeren und Säuglinge im ersten Lebensjahr in den Stall zu schicken.

Prä- und Probiotika

Ein Versuch, eines der Konzepte der Hygiene-Hypothese praktisch anzuwenden, ist die Anreicherung von Anfangsnahrungen für Säuglinge mit Präbiotika (bestimmte Oligosaccharide, welche die Zusammensetzung der intestinalen Flora beeinflussen) und Probiotika (lebende Bakterienstämme). Im Falle der Prä- wie Probiotika gibt es bisher keine hinreichende Evidenz für einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung allergischer Erkrankungen. Eine Metaanalyse zu Probiotika schloss sieben Studien mit unterschiedlichen und teils widersprüchlichen Ergebnissen ein (5, 6). Ein Vergleich der verschiedenen Studien ist aber aufgrund der Vielzahl verwendeter Bakterienstämme und der verschiedenen Zeitpunkte der Verabreichung schwierig. Dies schränkt die Aussagekraft der Metaanalyse ein, ändert jedoch nichts an der unklaren Datenlage, sodass die Ergebnisse gegenwärtig durchgeführter Studien abzuwarten sind.

Hinzu kommt, dass es vor allem für Säuglinge vor dem 5. Lebensmonat und für solche mit Erkrankungen aktuell nur unzureichende Risikoanalysen gibt. Dem wurde in einem kürzlich für den deutschsprachigen Raum erschienenen

Tab. 2: Bedeutungen der in den Leitlinien verwendeten Empfehlungsklassen laut Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).

Empfehlungs-klasse	Evidenz-grad	AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)
A	I	Schlüssige Literatur guter Qualität mit mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
B	II	Gut durchgeführte, nicht-randomisierte klinische Studie
C	III	Berichte/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen, klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Positionspapier Rechnung getragen. Dieses empfiehlt zumindest herzkranken Säuglinge sowie Säuglinge mit geschwächtem Immunsystem und unter Immunsuppression aktuell nicht mit einer probiotisch angereicherten Säuglingsnahrung zu ernähren (3).

Haustiere und Allergien

Zum Bauernhofeffekt gehört auch die Exposition gegenüber Kühen, Schweinen und Geflügel. Vor allem die Diversität der Exposition gegenüber verschiedenen Spezies und bakterielle Kokontamination scheinen vor der Entstehung allergischer Erkrankungen zu schützen. Analog hierzu ist der Effekt von Haustieren wie Hunden und Katzen auf die Entstehung von Allergien immer wieder Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Bei Allergikern kann eine Exposition gegenüber Hunden und Katzen zu Exazerbationen bestehender allergischer Erkrankungen führen. Ohne bestehende Allergie kann eine Exposition gegenüber Hunden im frühen Kindesalter einen schützenden Effekt ausüben.

Doch die Datenlage hierzu ist uneinheitlich (10). Es ist nicht klar, ob die Anwesenheit von Hund (oder auch Katze) um die Geburt herum, im Kleinkindalter oder später schützt. Ebenso wenig weiß

man, ob es die Exposition gegenüber den Allergenen Can f 1 und Fel d 1 oder eine Kokontamination mit bakteriellen Erregern ist, welche der Besitz von Haustieren und der damit verbundene Lebensstil mit sich bringen. Auch hier spielen der Zeitpunkt sowie der Zeitraum der Exposition eine wichtige Rolle.

Aufgrund dessen gilt weiterhin die Empfehlung, bei diagnostizierter spezifischer Allergie das entsprechende Haustier weg zu geben. Bezüglich der Anschaffung felltragender Tiere zur Prophylaxe bei familiärer Vorbelastung ist eine Aussage jedoch schwieriger. Es gibt keine Studien, die ein erhöhtes Risiko nach Anschaffung eines Hundes belegen, bei Katzen ist die Widersprüchlichkeit der Datenlage hierzu noch größer. Hier möchten die Autoren im Gegensatz zur AWMF keine allgemeingültige Empfehlung geben (zum Vergleich Tab. 1) und schlagen vor, dies dem Ermessen der jeweiligen Familien nach Hinweis auf die Datenlage zu überlassen.

Dr. med. Oliver Fuchs
 Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital
 Pädiatrische Pneumologie
 3010 Bern, Schweiz
 Tel.: +41-31-6329581, Fax: +41-31-6324807
 E-mail: oliver.fuchs@insel.ch

Literatur beim Verfasser.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Es existieren evidenzbasierte, aktuelle Empfehlungen zur primären und sekundären Allergieprävention (siehe Tabellen 1 und 2).
- Trotz der aktuell noch fehlenden Anwendbarkeit beinhaltet die gegenwärtige Forschung im faszinierenden Gebiet der Hygiene-Hypothese ein großes Potenzial, zur Entwicklung einer wirksameren primären Präventionsstrategie beizutragen, bzw. die gegenwärtig existierenden Maßnahmen um solche im Sinne einer Immunmodulation zu erweitern.