



Vom Asthmagen zum chronisch-obstruktiven Atemwegsleiden

OPTIONEN UND ILLUSIONEN DER ASTHMAPRÄVENTION BEIM ATOPISCHEN KIND

Von Hans-Joachim Mansfeld

Durch die starke Prävalenzzunahme der atopischen Erkrankungen in den industrialisierten Ländern während der letzten Jahrzehnte haben die Allergien der Atemwege und der Haut in der Kinder- und Jugendmedizin einen besonderen Stellenwert erlangt. Bereits in frühkindlichen Lebensphasen eines atopischen Kindes werden Entstehung und Verlauf asthmatischer Atemwegserkrankungen wesentlich geprägt. Geeignete Präventionsmassnahmen in den ersten Lebensjahren können sich als äusserst wirkungsvoll erweisen, und eine geeignete therapeutische Frühintervention kann für die Prognose weichenstellend sein.

Allergische Erkrankungen der Atemwege und der Haut wie allergisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis sowie atopisches Ekzem haben in vielen industrialisierten Ländern seit Anfang des 20. Jahrhunderts eine zunächst allmähliche, in den letzten Jahrzehnten jedoch dramatische Häufigkeitszunahme erfahren, welche vor allem bei Kindern

und Jugendlichen mit einer Prävalenz von 10 bis 15 Prozent für Asthma bronchiale sowie bis zu 20 Prozent für allergische Rhinokonjunktivitis und atopisches Ekzem besonders eindrücklich ist. Damit haben atopische Erkrankungen der Atemwege und Haut gerade in der Kinder- und Jugendmedizin einen hohen Stellenwert gewonnen und sind zu einem dominierenden Thema nicht nur betroffener Familien, sondern auch einer interessierten Öffentlichkeit geworden.

Zahlreiche Hypothesen werden als mögliche Erklärungen für diesen konsistenten Anstieg diskutiert: Veränderungen der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, erhöhte Exposition gegenüber Umweltfaktoren wie Luftschadstoffen sowie Tabakrauch und häuslichen Allergenen. Eine eindeutige Ursache für die Zunahme allergischer Erkrankungen ist zurzeit noch nicht mit Sicherheit zu benennen. Eine wichtige Rolle spielt jedoch die genetische Veranlagung, und Umweltfaktoren scheinen vor allem in frühkindlichen Lebensphasen eines atopischen Kindes eine entscheidende Bedeutung zu haben, sodass im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion erst das Zusammenwirken von Umweltfaktoren mit der erblichen Veranlagung zur Krankheit führt.

Aufgrund ihrer genetischen Determination treten atopische Erkrankungen nicht nur in familiärer Häufung auf, sondern können den persönlichen Lebensweg eines Betroffenen vom Kleinkindes- über das Jugend- bis zum Erwachsenenalter entscheidend prägen. Persönlichkeitsentwicklung, körperliche Leistungsfähigkeit, physische und psychische Belastbarkeit, schulische und berufliche Qualifikationsmög-

lichkeiten und schliesslich die Lebensqualität im weitesten Sinne können in unterschiedlicher Intensität temporär oder dauerhaft nachteilig beeinflusst werden.

Bereits während der ersten Lebensjahre eines atopischen Kindes werden offenbar Entstehung und Verlauf asthmatischer Atemwegserkrankungen wesentlich geprägt. Erste Symptome betroffener Jugendlicher und Erwachsener können in der Regel bis ins Kleinkindesalter zurückverfolgt werden. Geeignete Massnahmen zu Prävention und Prophylaxe vor allem während der ersten Lebensjahre können sich deshalb als höchst effizient erweisen. Rechtzeitiges Erkennen der Notwendigkeit einer medikamentösen therapeutischen Frühintervention kann für die Prognose weichenstellend sein.

Der Begriff *Allergy March* – «Allergiekarriere» – wird seit Jahren zur Beschreibung der Allergieentwicklung vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter verwendet. Die Richtung ist vorgegeben, sobald die atopische Immunantwort mit der Bildung von IgE-Antikörpern einsetzt und die allergische Erkrankung damit eingeleitet wird. Beim Grossteil der kindlichen Patienten beginnt die Allergiekarriere mit gastrointestinaler Symptomatik im Rahmen einer Nahrungsmittelallergie. Diese tritt häufig gleichzeitig oder nach einem kurzen Intervall assoziiert mit einer in der Regel bereits im ersten bis zweiten Lebensjahr sich manifestierenden Hautsymptomatik (Säuglingsekzem, atopisches Ekzem) auf.

Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel im Kleinstkindesalter gelten als prädiktiv für das Auftreten von Inhalationsallergien im Schul- und Adoleszentenalter. 50 bis 60 Prozent aller Kinder mit atopischer Dermatitis erleiden im Alter von drei bis sechs Jahren einen Wechsel des betroffenen Organsystems in Richtung Atemwege. Bei Kindern mit Atemwegsymptomatik muss in 40 bis 50 Prozent der Fälle die allergische Rhinitis als der Vorläufer eines Asthma bronchiale (Etagenwechsel) angesehen werden, während in den anderen Fällen die oberen und unteren Atemwege bereits gleichzeitig eine klinische oder latente Symptomatik einer zu chronischem Verlauf neigenden Schleimhautinflammation aufweisen.

Primäre Prävention

Atopiemarker und Prädiktoren

In «Atopikerfamilien» geborene Kinder mit einem oder zwei allergischen Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister) bilden somit die Gruppe der «Hochrisikokinder» (Abbildung 1). Die Bedeutung des Nabelschnur-IgE wird als deutlich geringer eingeschätzt als die genetische Determination.

Die Verfügbarkeit von Prädiktoren für die Entwicklung einer klinisch manifesten atopischen Erkrankung ist zur Indikationsstellung jeder Primärprävention notwendig. Genetische Marker sind zurzeit noch nicht eindeutig definiert, entsprechende Genloci – zum Beispiel auf den Chromosomen 3, 5, 12, 13 – sind jedoch bekannt.

Die Bildung spezifischer IgE-Antikörper setzt bereits mit der elften Fetalwoche ein, klinische Krankheitsmanifestationen müssen bei Geburt noch nicht erkennbar sein. Bei entsprechender Exposition werden spezifische IgE-Antikörper postnatal und während der ersten Lebensmonate vor allem gegen Nahrungsmittelproteine wie Kuhmilch und Hühnereiweiss entwickelt. Da die erwähnte Serum-IgE-Erhöhung, zum Beispiel gegen Hühnereiweissproteine, jedoch auch bei ausschliesslich gestillten Säuglingen nachgewiesen wird, ist von einer Sensibilisierungsmöglichkeit über die Muttermilch auszugehen.

Bereits im Säuglingsalter gegen Nahrungsmittelproteine entwickelte IgE-Antikörper gelten unbestritten als früheste Atopiemarker und Prädiktoren für ein hohes Risiko einer nachfolgenden Sensibilisierung auf Aeroallergene. Die erwähnten IgE-Messungen, zum Beispiel im Nabelschnurblut, sind als Screeningtest weder hinsichtlich Sensitivität und Spezifität noch ihres prädiktiven Werts ausreichend. Vor allem kann nicht vorausgesagt werden, ob eine drohende Organmanifestation an den Atemwegen oder am Hautorgan auftreten wird. Die Bedeutung hoher Bluteosinophilie sowie einer erhöhten Konzentration eosinophiler Mediatoren als Hinweise auf schwere und zur Chronifizierung neigende Krankheitsverläufe wird diskutiert.

Diätmassnahmen und Allergenkarenz

Da am Anfang der Allergieentwicklung häufig Nahrungsmittelallergien stehen, wird Prävention durch Diätmassnahmen gerade in den ersten Lebensmonaten als besonders wichtige, Erfolg versprechende Massnahme angesehen. Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien liegt bei Kindern aus nicht atopischen Familien bei zirka 2 Prozent, bei denjenigen mit familiärer atopischer Diathese bei 20 bis 30 Prozent.

Risikofaktoren für die Entstehung und vor allem den Verlauf allergischer Krankheiten sind auch unter intensiver Forschung und Diskussion der letzten Jahre weiterhin nur partiell definiert. So werden vor allem auch die Effekte frühzeitiger präventiver Intervention durch konsequente Allergenvermeidung in weiten Bereichen immer noch kontrovers interpretiert (1).

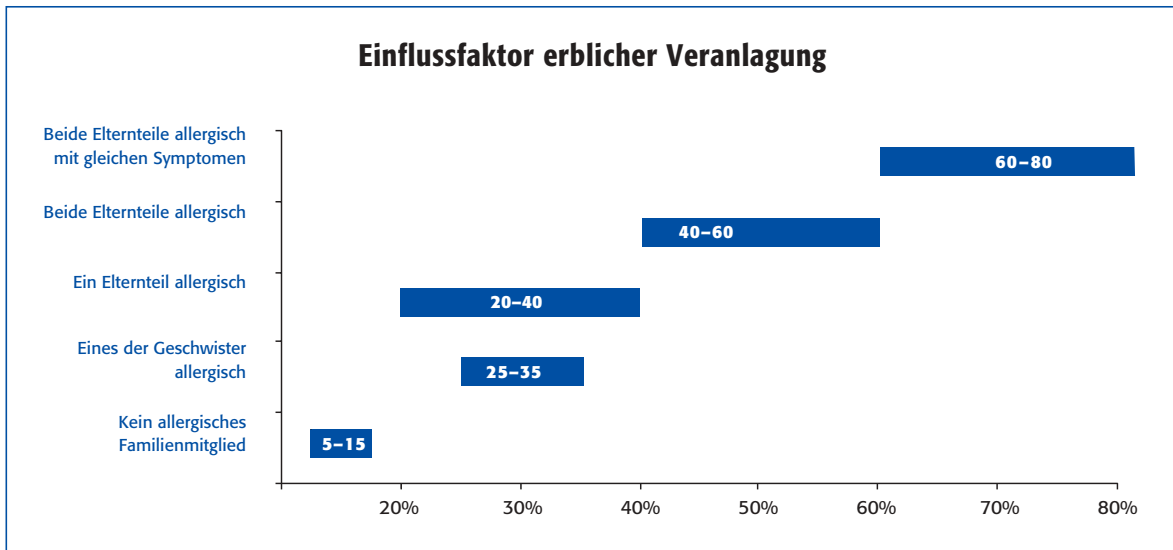


Abbildung 1: Allergierisiko eines Neugeborenen in Abhängigkeit von der Atopiebelastung der Familie

Externe Einflussfaktoren

Als gesicherte Faktoren, die auf Entstehung und Verlauf kindlicher Sensibilisierungen beziehungsweise klinischer Organmanifestationen Einfluss nehmen, gelten die frühkindliche Allergenexposition gegen Innenraumallergene (z.B. Hausstaubmilbe) sowie sehr eindeutig die prä- und postnatale Tabakrauchexposition. Im Übrigen werden kausale Beziehungen hinsichtlich Exposition gegenüber unspezifischen Schadstoffemissionen gasförmiger oder partikulärer Art seit Jahren intensiv diskutiert und inzwischen für in hohem Masse wahrscheinlich gehalten. Für die seit Jahren ansteigende Pollinosisprävalenz sind nicht nur die weltweit zu beobachtende Mengenzunahme der Pollenallergene durch eine verlängerte Pollensaison sowie das Auftreten neuer Pollenallergene in Europa (ragweed) verantwortlich zu machen, sondern auch das in wissenschaftlichen Arbeiten belegte, durch die Einwirkung atmosphärischer Partikel bedingte Auftreten veränderter Pollen. Vor allem Dieselemissionspartikel mit einer Partikelgröße von < 10 µm (PM₁₀-Fraktion) interagieren mit Pollenallergenen, indem sie sich an Pollenoberflächen binden und offensichtlich eine erhöhte Bioverfügbarkeit der Allergene auslösen. So setzen zum Beispiel Pollen von stark umweltschadstoffexponierten Birken deutlich mehr proinflammatorische Mediatoren frei als Pollen von ländlichen Birken. Durch die für das Kleinkindesalter regelhaft empfohlenen Impfungen wird das kindliche Atopie- und Asthmarisiko nicht erhöht. Entsprechende Fehlbewertungen erfolgen vor allem durch Eltern angesichts zeitlicher Häufung erstmals auftretender atopischer Ekzeme im Alter der üblichen Grundimmunisierung.

Konzepte primärer Prävention

Da Asthma in einem sehr frühen Stadium des Lebens beginnt und entsprechende Fehlentwicklungen des Immunsystems wahrscheinlich bereits im pränatalen beziehungsweise im Säuglingsalter erfolgen, sollten Primärpräventions- und Behandlungsinterventionen idealerweise bald nach der Geburt oder sogar noch während der Schwangerschaft erfolgen (Abbildung 2).

Die Empfehlungen zur primären Allergieprävention beruhen bei Hochrisikokindern vor allem auf Stillen während der ersten vier bis sechs Monate beziehungsweise hypoallergener Ernährung sowie Vermeidung von Passivrauchen und Innenraumallergenexposition.

Während eine präventive Wirkung der Allergenkarrenz gegen Hausstaubmilben für die klinische Symptomatik gesichert ist, bestehen hinsichtlich Haustierhaltung durchaus kontroverse Ansichten.

Im Rahmen der alimentären Atopieprävention wird auf der Basis zahlreicher klinischer Präventionsstudien bei nicht beziehungsweise nur partiell gestillten Säuglingen eine Ernährung mit Hydrolysatnahrungen empfohlen, welche unabhängig von der Stärke genetischer Atopiebelastung in der Regel zu einer 50-prozentigen Abnahme erster klinischer allergischer Manifestationen in den ersten drei Lebensjahren führt. Diese Präventivmassnahme wird hinsichtlich Nahrungsmittelallergien und Hautmanifestationen als effektivste angesehen. Bessere präventive Effekte durch extensiv hydrolysierte Nahrung (EHF) gegenüber partiell hydrolysierte Nahrung (PHF) werden diskutiert.

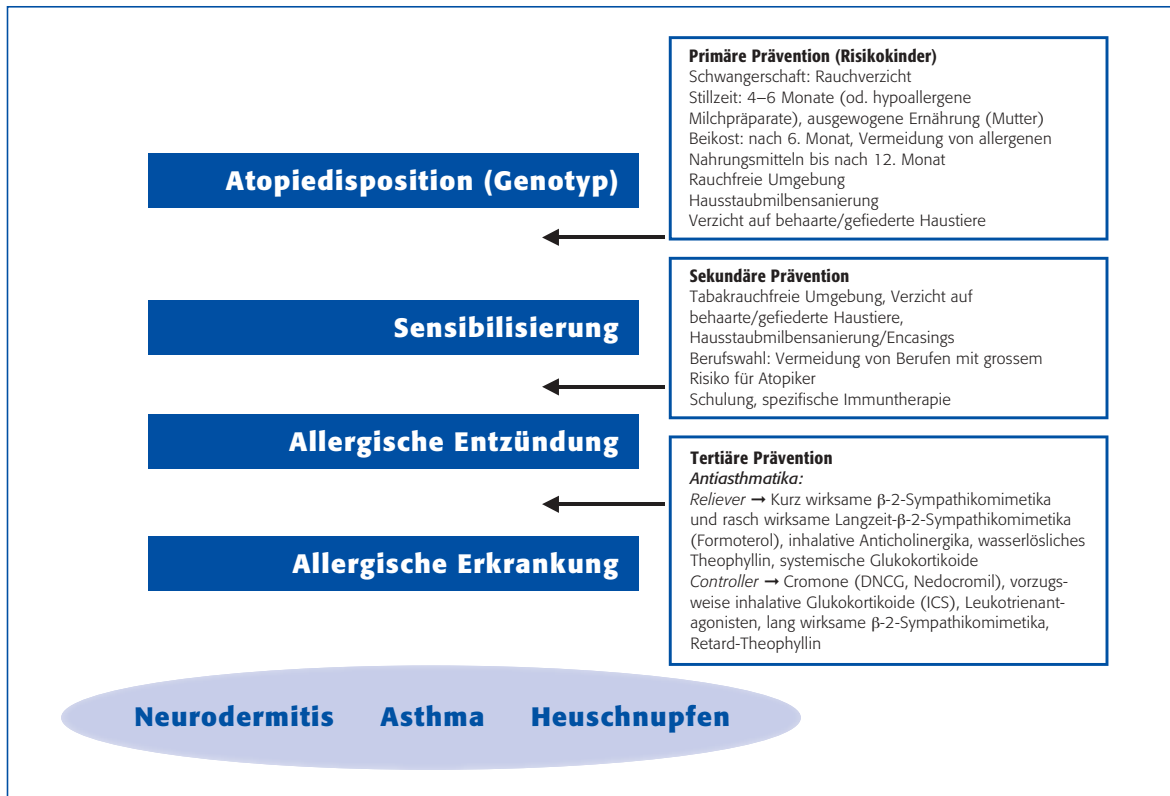


Abbildung 2: Empfehlungen zur Prävention bei atopischer Disposition

Langfristig günstige Effekte des Einsatzes von Probiotika (z.B. Lactobazillus) auf das allergische Geschehen vor allem in den ersten Lebensjahren werden zurzeit noch nicht einheitlich beurteilt. Probiotika fördern das Entstehen einer bifidusdominierten Darmflora ähnlich jener bei gestillten Säuglingen. Nachgewiesen ist eine temporär auf die ersten zwei Jahre begrenzte protektive Wirkung für das atopische Ekzem, während nachweisbare Effekte für allergisches Asthma und allergische Rhinitis nicht bestehen. Die Ergebnisse erlauben die Interpretation, allergiegefährdete Kinder seien – zumindest in den ersten beiden Lebensjahren – durch gegenüber dem alleinigen Stillen zusätzliche Effekte immunmodulatorischer Wirkung besser vor der Entwicklung eines atopischen Ekzems geschützt. Günstige Effekte von Diätmassnahmen bei Müttern, welche selbst keine Nahrungsmittelallergie aufweisen, sind weder für die Schwangerschaft noch für die Stillzeit nachgewiesen.

Als mögliche neue Strategien zur primären Allergenprävention werden neben einer weiteren Optimierung bekannter Massnahmen zur Allergenkenz vor allem die Induktion natürlicher Toleranzmechanismen durch Immunmodulation beziehungsweise die mukosale Toleranzinduktion diskutiert.

Eine der Ursachen für die Entwicklung von Atopien scheint das Fehlen immunsuppressiver Mechanis-

men zu sein, die die Toleranzentwicklung gegen Allergene fördern können. T-Zellen mit regulatorischem Potenzial (Tregs) spielen eine wesentliche Rolle für die Induktion und Aufrechterhaltung natürlicher Schutzmechanismen und sind offenbar wesentlich beteiligt an der Ausbildung der Toleranz gegenüber Allergenen im Rahmen einer spezifischen Immuntherapie oder auch im natürlichen Verlauf, das heisst beim bekannten «Herauswachsen» aus einer frühkindlichen Nahrungsmittelallergie. Darauf aufbauend gehen aktuelle Überlegungen zur Entwicklung neuer Strategien zur Prävention von Atopie und Asthma vor allem in Richtung Induktion dieser natürlichen Toleranzmechanismen.

Sekundäre Allergieprävention

Massnahmen zur sekundären Allergieprävention sollen bei bereits sensibilisierten beziehungsweise an allergischen Symptomen leidenden Kindern das Risiko einer weiteren Ausdehnung des Allergenspektrums beziehungsweise weiterer allergischer Organmanifestationen vermindern.

In diesem Rahmen ist die indizierte und rechtzeitig durchgeführte *spezifische Immuntherapie* durchaus als eine höchst effiziente präventive Massnahme zu definieren. Gesichert und evidenzbasiert sind für allergisches Asthma bronchiale sowie allergische

Rhinitis eine Verhinderung oder zumindest Abnahme der Neusensibilisierungen, ein verringertes Risiko des «Etagenwechsels» bei Pollenallergikern, während der Pollensaison eine verminderte Zunahme bronchialer Hyperreagibilität sowie schliesslich eine Abnahme klinischer Symptome und in der Folge Kostenersparnis und Zunahme allgemeiner Lebensqualität.

Tertiäre Allergieprävention

Als tertiäre Allergieprävention werden die heute möglichen und gesicherten *medikamentösen Therapien* zusammengefasst. Sie haben das Ziel, in annehmbarer Frist eine zuverlässige Asthmakontrolle zu erreichen und diese dann langfristig zu sichern. Ziel der Behandlung asthmatischer Kinder und Jugendlicher ist die Vermeidung krankheitsbedingter Spätfolgen, die durch irreversible Lungenfunktionsverluste auftreten und zu dauerhafter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der schulischen und beruflichen Qualifikationsmöglichkeiten sowie der Lebensqualität führen. Gleichzeitig soll eine individuell auf Asthmaauslöser und -schweregrad abgestimmte langfristige Therapie unerwünschte Nebenwirkungen ausschliessen beziehungsweise minimieren. Die sich aus der Respektierung erwähnter Therapieziele sowie der Berücksichtigung individueller Krankheitsmuster ergebenden Stufenschemata der Langzeitbehandlung orientieren sich an entsprechenden *Leitlinien* (2).

Die Definition der individuellen Therapieintensität ist das Ergebnis einer subtilen Krankheitsanamnese, der Berücksichtigung bestehender Krankheitssymptome mit entsprechenden klinischen Befunden sowie der pathologischen Lungenfunktionsparameter in Ruhe, bei Belastung und im Rahmen unspezifischer Provokationen und schliesslich der Beurteilung klinisch aktueller Sensibilisierungen sowie des Ausmasses noch allergeninduzierter beziehungsweise bereits allergenunabhängiger chronischer Schleimhautinflammation. Alle Behandlungsschemata stützen sich auf die zwei grossen Gruppen der «Reliever» (Bronchodilatoren, vor allem Beta-2-Sympathikomimetika) sowie der «Controller» (antiinflammatorisch wirkende Medikamente, vor allem inhalative Kortikosteroide, Leukotrienantagonisten). Weiterhin sind die inhalativen Kortikosteroide (ICS) erste Wahl einer antiinflammatorischen Dauertherapie. Voraussetzung zur Meidung beziehungsweise Minimierung potenzieller Nebenwirkungen ist eine initiale krankheits- und altersabgestimmte Dosierung sowie in adäquaten Abständen eine Neuurteilung des langfristigen therapeutischen Vorgehens in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs (3, 4).

Differenzialdiagnose: rezidivierende obstruktive Bronchitis – frühkindliches Asthma bronchiale

Offenbar bestehen unterschiedliche Phänotypen frühkindlicher und späterer bronchialer Obstruktion. Diese sind bereits in früher Kindheit weitgehend determiniert hinsichtlich Dauer und Schwere von sich entwickelndem Asthma bronchiale sowie bezüglich Veränderungen der Lungenfunktionsparameter.

Bei rezidivierender obstruktiver Bronchitis kann die bedarfsorientierte Applikation von ICS infektierte Episoden in Intensität, Dauer und Obstruktion günstig beeinflussen. Da zwischen den infektierten Episoden jedoch in der Regel keine eosinophile Schleimhautinflammation besteht, ist eine regelmässig langfristige ICS-Therapie bei ausschliesslich viral induzierter Obstruktion nicht effizient. Der Effekt einer intermittierenden Gabe von Montelukast ist unsicher.

Bei leichtem bis mässigem Asthma bronchiale atopischer Kleinkinder kann die frühe therapeutische Intervention mit ICS die Entwicklung von Lungenfunktionsverlusten verhindern, die bronchiale Hyperreagibilität reduzieren, eine bessere Asthmakontrolle mit längeren symptomfreien Phasen und einen reduzierten Gebrauch von Beta-2-Sympathikomimetika und somit eine höhere Lebensqualität erlauben. Dies ist bis anhin jedoch nur während der Behandlungsdauer eindeutig evaluiert. Die kontinuierliche Auswertung von Langzeitstudien ergibt keine Hinweise auf Änderungen der asthmatischen Symptomatik sowie Entwicklung pathologischer Lungenfunktionsverhältnisse während behandlungsfreier Phasen. So erscheint die erhoffte und erwartete langfristig anhaltende, günstige Beeinflussung eines sich entwickelnden frühkindlichen Asthma bronchiale nach Beendigung einer zeitlich begrenzten Therapie mit ICS diskussionswürdig. ●

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Hans-Joachim Mansfeld

Innere Medizin, Pneumologie, Allergologie

Chefarzt Allergieklinik – Zentrum für Kinder und Jugendliche

an der Hochgebirgsklinik Davos, 7265 Davos-Wolfgang

E-Mail: hansjoachim.mansfeld@hgk.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Bauer C.P., von Verg A., Niggemann B. et al.: Primäre alimentäre Atopieprävention. *Allergo J* 2004; 13: 120–123.
2. Berdel D., Gappa M.: Asthma bronchiale. In: Reinhardt D. (Hrsg.). *Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin*. München: Urban & Fischer, 2003.
3. Wahn U., von Mutius E.: Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 657–674.
4. Wildhaber J.: Asthmakontrolle bei Kindern. *TMJ J* 2007; 6: 19–24.