

Erfolgreiche Allergieprävention beginnt bereits nach der Geburt

Allergien gehören zu den häufigsten Erkrankungen von Säuglingen und Kleinkindern – mit weiterhin steigender Prävalenz. Fast jedes dritte Kind ist in den ersten Lebensjahren davon betroffen. Meist kommt es zur Ausbildung einer atopischen Dermatitis mit Juckreiz und Hautausschlag an bestimmten Körperstellen, die bei Säuglingen vor allem durch Nahrungsmittel-Allergene ausgelöst wird. Da kausale Therapieansätze noch weitgehend fehlen, kommt der Prävention besondere Bedeutung zu. Stillen hat hierbei zweifellos den wichtigsten Stellenwert: Im Idealfall sollte mindestens vier, besser sechs Monate ausschliesslich gestillt werden. Falls nicht oder nur teilweise gestillt werden kann, lässt sich durch die Gabe einer hypoallergenen Säuglingsnahrung während der ersten sechs Lebensmonate eine sinnvolle Allergieprävention betreiben.

Bianca-Maria Exl-Preysch*

*Nach einem englischen Text von Bianca-Maria Exl-Preysch «Balancing the immune response towards tolerance», übersetzt und zusammengestellt von Dr. Claudia Reinke

Die Bedeutung der TH1/TH2-Balance für die Immunantwort

Mitentscheidend für die immunologische Reaktion des Organismus auf jegliche vom Körper aufgenommenen Fremdstoffe ist die Toleranz und Balance der beiden T-Helferzellpopulationen TH1 und TH2. Diese beiden antagonistisch wirkenden Zelltypen regulieren die zellulären und humoralen Abwehrmechanismen und unterscheiden sich durch die von ihnen produzierten Zytokine. So sind die TH1-Lymphozyten für die zellvermittelten Immunreaktionen (ausgelöst durch Bakterien, Viren oder Pilze) verantwortlich und stärken mit der Freisetzung von Zytokinen, wie Interferon (IFN)- γ und Interleukin (IL)-2, die zelluläre Immunität. Dagegen unterstützen TH2-Zellen unter anderem über die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 die Aktivierung der antikörperbildenden B-Lymphozyten und sind damit vor allem an der Produktion von Immunglobulin (Ig)E und Eosinophilen beteiligt, die für die Auslösung allergisch-entzündlicher Reaktionen verantwortlich sind (1). Wie man heute weiss, besteht bei Allergikern ein Ungleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Lymphozyten zu Gunsten von TH2-Zellen und der von ihnen produzierten Zytokine. Durch ihren Einfluss auf die IgE-Antikörperbildung wird den TH2-Zellen bei der Auslösung und Aufrechterhaltung allergischer Immunreaktionen eine wesentliche Steuerfunktion zugeschrieben.

TH1-Schwäche fördert Allergien

Neugeborene haben ein allergieanfälliges Immunsystem, da die natürlichen Abwehrmechanismen noch nicht vollständig ausgereift sind. Vielmehr weist der kindliche Organismus zum Zeitpunkt der Geburt noch ein physiologisches Ungleichgewicht im Verhältnis der beiden T-Helferzellpopulationen zu Gunsten der TH2-Zellen auf. Dies garantiert, dass das werdende Kind nicht durch das mütterliche Immunsystem als «fremd» angesehen und abgestossen wird. Aufgrund dieser natürlichen TH1-«Schwäche» sind alle

Kinder in den ersten Lebensjahren besonders anfällig für allergische Reaktionen (2, 3). Die Allergiebereitschaft steigt zusätzlich mit der atopischen Disposition eines oder beider Elternteile. Bis die normale Balance zwischen TH1- und TH2-Zellen hergestellt ist, braucht es ein paar Jahre. Durch häufigen Kontakt mit ungefährlichen Keimen sowie die Entwicklung einer ausgewogenen Darmflora lässt sich das Immunsystem jedoch trainieren, was dazu beiträgt, dass die Population der TH1-Zellen rascher zunimmt und – als natürlicher Gegenspieler der TH2-Zellen – gestärkt wird.

Natürliche Darmflora unentbehrlich für die Reifung des Immunsystems

Nach der Geburt tragen sowohl der Kontakt mit der neuen Umgebung als auch die Entwicklung einer gesunden natürlichen Darmflora zur Reifung des kindlichen Immunsystems bei. Die bakterielle Besiedelung des Dickdarms, die unmittelbar nach der Geburt initiiert wird, ist für die Funktionsfähigkeit des Immunsystems essenziell. So ist die intestinale Flora für die Entwicklung der oralen immunologischen Toleranz gegenüber potenziellen Allergenen, wie Nahrungsmitteln und/oder Fremdproteinen, unentbehrlich und damit lebenswichtig (4, 5) (siehe dazu den ausführlichen Beitrag auf Seite 35ff.). Da die Mikroorganismen die Ausbildung des Immunsystems fördern und antiallergene Prozesse unterstützen, gehen Wissenschaftler davon aus, dass sie der postnatal bestehenden Dominanz der TH2-Lymphozyten entgegenwirken. Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass die Mikroflora bei allergischen Kindern schon in den ersten Lebenswochen eine andere Zusammensetzung aufweist als jene gesunder Kinder, was das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen begünstigt (6).

Hohes Allergierisiko bei familiärer Disposition

In den westlichen Industriestaaten leiden heute etwa 30 bis 40 Prozent aller

Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern

Kinder und Jugendlichen unter allergischen Erkrankungen, mit steigender Tendenz (7, 8). Die Symptome und Beschwerden sind für die betroffenen Kinder sehr belastend. Eine besonders hohe Allergiebereitschaft haben Kinder aus Familien mit bekannter atopischer Veranlagung. Je häufiger Allergien in der Familie vorkommen, desto grösser das Risiko: Während Säuglinge auch ohne Familienanamnese in etwa 10 bis 15 Prozent der Fälle Allergien entwickeln, steigt das Risiko bereits auf das Doppelte, wenn ein Elternteil betroffen ist; sind dagegen beide Elternteile Allergiker, erhöht es sich auf das Vierfache. Letztlich sind jedoch alle Kinder allergiegefährdet, besonders wenn ihr Organismus zu früh mit grossen Mengen Fremdeiweiss belastet wird. Am häufigsten reagieren Säuglinge auf Kuhmilch- oder Hühnereiweiss. Die Kinder entwickeln die typischen ekzematösen Hautsymptome der Neurodermitis, die mit Gedeihstörungen sowie Erbrechen und Durchfall einhergehen können (9). Zwar können diese Symptome wieder verschwinden, doch bleibt oft eine gewisse Empfindlichkeit zurück, die in späteren Jahren zu Asthma oder Heuschnupfen führen kann (10, 11). Da kausale Therapieansätze zur Behandlung allergischer Erkrankungen immer

noch weit gehend fehlen, ist eine wirksame Prävention die wichtigste Massnahme zur Eindämmung frühkindlicher allergischer Immunreaktionen.

Stillen ist Allergieprävention pur

Neben einer normalen Balance zwischen TH1- und TH2-Zellen und einer gesunden Darmflora kommt es nicht zuletzt auf die optimale Ersternährung des Säuglings an, ob sich eine gesunde Nahrungsmitteltoleranz entwickelt oder ob das kindliche Immunsystem zu allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen tendiert. Stillen ist nicht nur die natürlichste, sondern auch die wichtigste und effizienteste Allergieprävention überhaupt (12, 13). Muttermilch ist nicht nur Nahrung, sondern hat auch eine Reihe wichtiger therapeutischer Effekte: Sie besteht aus arteigenen Eiweissmolekülen, die nicht allergisierend wirken, fördert die vorwiegend von Bifidusbakterien dominierte intestinale Mikroflora, beschleunigt die Ausbildung der Mukosabarriere (*zu den Eigenschaften der Muttermilch siehe ausführlichen Beitrag auf Seite 8ff.*). Im Idealfall sollten Säuglinge daher mindestens vier, am besten aber sechs Monate ausschliesslich gestillt werden.

Warum hypoallergene Säuglingsnahrung für nicht oder nur partiell gestillte Säuglinge?

Aus einer ganzen Reihe von Gründen sind Mütter leider nicht immer in der Lage, diese Stillempfehlungen auch entsprechend umzusetzen (*siehe dazu auch Seite 4ff.*). Muss also während der ersten sechs Lebensmonate eine Säuglingsnahrung zugefüttert werden, sollte auf die Gabe hydrolysiertes, hypoallergenes (HA)-Formula-Nahrungen geachtet werden. Obwohl viele Kinder herkömmliche Säuglingsnahrung mit Kuhmilch- oder Sojaproteinen ertragen können, ohne Überempfindlichkeiten zu entwickeln, sollte man sie nicht einem unnötigen Risiko aussetzen. Zwar enthält auch Muttermilch gewisse aus der mütterlichen Ernährung stammende Allergenanteile, dies sind jedoch nur winzige Spuren, verglichen mit dem Überangebot an Fremdeiweiss, mit dem das Kind durch Zufütterung einer Nahrung auf Kuhmilch- oder Sojabasis befrachtet wird. Die beim Stillen aufgenommenen kleinen Mengen an Nahrungsallergenen unterstützen dagegen das kindliche Immunsystem sukzessive bei der Akzeptanz von Nahrungsweiss und fördern so die orale Toleranz (14). Die präventive Wirkung einer hypoallergenen Säuglingsnahrung beruht unter anderem auf dem reduzierten Gehalt grösserer, antigen wirksamer Eiweissbestandteile. Einer HA-Nahrung auf Basis von Molkeneiweiss sind probiotische Bifiduskeime zugesetzt, um die natürlichen Abwehrkräfte des Kindes zu stärken.

Allergieprävention mit hypoallergener Säuglingsnahrung

Der Einsatz hydrolysiertes Milchproteine zur Prävention allergischer Erkrankungen ist seit mehr als 20 Jahren Gegenstand intensiver Forschungen. Man unterscheidet die hypoallergenen Formula-Nahrungen zum einen hinsichtlich der eingesetzten Proteine: So gibt es beispielsweise Nahrungen auf Basis von Kuhmilchkasein, Molke oder Soja. Zum andern unterscheiden sich die verschiedenen Produkte im Hydrolysegrad des eingesetzten Eiweisses. Durch die Hydrolyse werden grössere Eiweissbestandteile mit möglicher antigener Wirkung komplett oder teilweise gespalten, was die allergene Potenz der Proteine mehr oder weniger reduziert. Hochgradig hydrolysierte Nahrungen werden erfolgreich als

Therapeutika zur Behandlung einer manifesten Kuhmilchallergie eingesetzt. Teilhydrolysierte Säuglingsnahrungen mit mässig reduziertem Antigengehalt werden dagegen nur zur Allergieprävention bei nicht gestillten Risikokindern oder bei erkrankten Kindern ohne Kuhmilcheiweiss-Allergie gegeben.

Im Übrigen scheint das Aminosäureprofil des Molkeneiweisses – im Vergleich zu Kuhmilchkasein – am ehesten dem der Muttermilch zu entsprechen; ausserdem schmeckt das (partiell hydrolysierte) Molkenhydrolysat besser, weil weniger bitter als das extensiv hydrolysierte Kaseinhydrolysat. In Tiermodellen liess sich überdies zeigen, dass partiell hydrolysierte Molke – im Gegensatz zu extensiv hydrolysierten Milchproteinen – auch orale Toleranz zu induzieren vermag (15, 16).

Was leisten Nahrungs- hydrolysate?

Inzwischen sind mehr als 30 Studien durchgeführt worden, die übereinstimmend gezeigt haben, dass sich atopisch-allergische Manifestationen in den ersten drei bis fünf Lebensjahren bei potenziell atopiebelasteten Kindern sowohl durch Stillen als auch durch die Gabe hypoallergener Formula-Nahrungen um 50 Prozent signifikant senken liessen. In diese Untersuchungen wurden zwei extensiv hydrolysierte Kasein-Formulae sowie eine partiell hydrolysierte Molke-Formula einbezogen.

In ihrer Übersichtsarbeit untersuchten Hays und Wood (17) den Stellenwert extensiv und partiell hydrolysiertes Säuglingsnahrung in der Allergieprävention anhand prospektiver kontrollierter Studien, die von 1985 bis heute in peer-reviewten Journals publiziert worden sind. In diesem Zeitraum evaluierten acht prospektive Kohortenstudien den Stellenwert hochgradig hydrolysiertes Kasein-Formulae in der Allergieprävention, wobei als Vergleich unterschiedliche Nahrungen dienten, wie Muttermilch (Stillen), herkömmliche Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis, Soja-Formula oder Kombinationen davon. Die in die Untersuchungen einbezogenen Säuglinge waren alle potenziell allergiegefährdet. Obwohl die Studienresultate aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns nicht in allen Details vergleichbar waren, wiesen die Ergebnisse doch

eine einheitliche Tendenz auf: Alle Studien berichteten über eine geringere kumulative Atopieinzidenz beziehungsweise über eine Abnahme der Allergieprävalenz nach Supplementierung mit extensiven Hydrolysatnahrungen, verglichen mit Säuglingen, die zusätzlich kuhmilchhaltige Produkte erhielten. Ein ähnlicher Benefit zeigte sich, wenn die Kinder nur gestillt worden waren.

Hinsichtlich teilhydrolysierter Molkennahrung wurden zwölf verschiedene prospektive kontrollierte Studien in die Analyse zur Allergieprävention einbezogen. Auch hier dienten unterschiedliche Säuglingsnahrungen (Muttermilch, herkömmliche Nahrungen auf Kuhmilchbasis, Soja- sowie hochgradig hydrolysierte Formula-Nahrungen) als Vergleich. In allen Untersuchungen liess sich ebenfalls eine Reduktion der kumulativen atopischen Inzidenz nachweisen, und zwar nur bei Säuglingen, die ausschliesslich oder zusätzlich zur Muttermilch (Stillen) mit teilhydrolysierten Molken-Formulae gefüttert wurden, nicht aber bei Kindern, die herkömmliche Nahrung erhielten. Auch hier war der Benefit vergleichbar mit dem gestillter Kinder.

Aus ihrer Untersuchung folgern die Autoren, dass sowohl die Gabe hochgradig hydrolysiertes Kasein-Formulae als auch partiell hydrolysiertes Formula auf Molkenbasis – verglichen mit herkömmlicher Säuglingsnahrung – mit einer über die ersten fünf Lebensjahre anhaltenden signifikant reduzierten Inzidenz für atopische Erkrankungen einhergeht. Gemäss den europäischen pädiatrischen Fachgesellschaften, wie der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) und der Europäischen Akademie für Allergologie und Immunologie (EAACI), sind die allergenarmen Säuglingsnahrungen zur Allergieprävention geeignet, unter der Voraussetzung, dass ihre Wirksamkeit in klinischen Studien mit Erfolg geprüft wurde. Die Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (EKSGP) und die Arbeitsgruppe der pädiatrischen Immunologen und Allergologen (PiA-CH) haben kürzlich die überarbeiteten Empfehlungen zur Primärprävention von Allergien für Neugeborene und Säuglinge mit erhöhtem Atopierisiko herausgegeben (18).

Literatur:

1. Pichler, WJ, Regulation der Immunantwort: das TH1/TH2-Konzept. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 341–348.
2. Prescott SL, Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003; 3: 125–132.
3. Herz U, Renz H. Die immunologische Basis der frühkindlichen Immundeprivation. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2003 (Suppl 1): 5–10.
4. Adlerberth I. Establishment of a normal intestinal microflora in the newborn infant. In: *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora*. Eds: Hanson LA, Yolken RH. Nestlé Nutrition Workshop Series 42; Lippincott-Raven, Philadelphia 1999: 63–79.
5. Björkstén B, Evidence of probiotics in prevention of allergy and asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4 (5): 599–604.
6. Kallomaki M et al. Probiotics during pregnancy and breast feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (1): 119–21.
7. Mallol J, Clayton T, Asher I, Williams H, Beasley R. On behalf of the ISAAC Steering Committee. ISAAC findings in children aged 13–14 years – an overview. *ACI* 1999; 11 (15): 176–182.
8. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 161–167.
9. Oehling A, Resano A, Sanz ML, Fernandez Benitez M. Importance of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy* 1998; 53 (46): 139–142.
10. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240–245.
11. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long lasting sensitisation to food during the first two years precedes allergy airway disease. *Ped Allerg Immunol* 1998; 9: 61–67.
12. Bloch AM, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatrica* 2002; 91: 275–279.
13. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatology* 2001; 45 (4): 520–527.
14. Kilburn SA, Pollard C, Bevin S, Hourihane JOB, Warner JO, Dean T. Allergens in mother's milk: Tolerization or sensitization? *Nutr Res* 1998; 18: 1351–1363.
15. Fritsche R. Induction of oral tolerance to cow's milk proteins in rats fed with a whey protein hydrolysate. *Nutr Res* 1998; 18: 1335–1341.
16. Marini A, Agositi M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 414: 1–21.
17. Hays T, Wood RA. A systemic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 810–816.
18. Brägger CP, Lauener P. Empfehlungen zur Primärprävention von Allergien für Neugeborene und Säuglinge mit erhöhtem Atopierisiko. *Paediatrica* 2005; 16: 10–11. www.swiss-paediatrics.org.

CR