

# Toleranzinduktion als Ziel

## Neue Empfehlungen zur primären Allergieprävention

In den letzten Jahren haben sich die Empfehlungen zur primären Allergieprävention grundlegend geändert. Empfahl man früher, potenzielle Allergene im frühen Kindesalter möglichst zu meiden, hat sich mittlerweile das Konzept einer Toleranzinduktion durch frühen Kontakt mit potenziellen Allergenen durchgesetzt. An der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie erläuterte Prof. Matthias Kopp, was dieses Konzept für die Praxis bedeutet.



Foto: RBO

Prof. Matthias Kopp

**B**ei der primären Allergieprävention geht es darum, bei gesunden Kindern, die keine Anzeichen für eine Allergie aufweisen, eine allfällige Sensibilisierung und die Entwicklung von Allergien und Asthma zu vermeiden. Während viele in diesem Zusammenhang vermutlich spontan an bestimmte Lebensmittel, Hausstaubmilben oder Pollen denken, wird zwei Allergietriggern zu wenig Beachtung geschenkt: «Wir tun am wenigsten gegen die am besten dokumentierten Risikofaktoren, nämlich gegen Tabakrauch und gegen Abgase von Kraftfahrzeugen», sagte Prof. Matthias Kopp, Chefarzt und Direktor der Universitätsklinik für Kinderheilkunde am Inselspital in Bern und Ordinarius für Pädiatrie an der Universität Bern. Aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch sei auf jeden Fall zu vermeiden, und das gelte bereits während der Schwangerschaft.

### Frühes Zeitfenster für Toleranzinduktion

«Wir sind von einem allergenzentrierten Weltbild zu einem toleranzzentrierten gekommen», sagte Kopp. Das exakte Zeitfenster für die Induktion einer Toleranz gegenüber potenziellen Allergenen ist nicht bekannt. Wahrscheinlich öffnet es sich im ersten Lebensjahr zwischen dem 3./4. und dem 6./7. Lebensmonat.

So ist seit Langem bekannt, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen, weniger Allergien entwickeln. Das gilt aber nur, wenn sie sich während des 1. Lebensjahres dort aufgehalten haben. Hat ein Kind erst nach dem 1. Geburtstag Kontakt mit Tieren im Stall, hat das keinen allergiepräventiven Effekt mehr. Eine Studie mit 901 Kindern im Alter von 6 bis 13 Jahren zeigte, dass der Kontakt mit Stalltieren im 1. Lebensjahr mit einer niedrigeren Asthmahäufigkeit im späteren Leben assoziiert ist (1): In der Gruppe mit Stallkontakt vor dem 1. Geburtstag hatte 1 Prozent der Kinder Asthma entwickelt, bei Stallkontakt erst nach dem 1. Lebensjahr waren es 11 Prozent, bei Kindern ohne Stallkontakt 12 Prozent. Besonders gut schneidet im Hin-

blick auf die Allergieprävention die traditionelle Landwirtschaft ab (2). Wichtig scheint demnach ein möglichst früher und vielfältiger Kontakt mit potenziellen Allergenen. Deshalb ist auch das Leben mit vielen Personen in einem Haushalt ein allergiepräventiver Faktor. Seit der 1989 von David P. Strachan publizierten «Hygiene-Hypothese» weiss man, dass Kinder, die mit vielen Geschwistern in einem Haushalt leben, seltener Heuschnupfen entwickeln (3). Derselbe Effekt zeigte sich in einer Studie mit Familien mit anthroposophischem Lebensstil, wobei es allerdings gleichgültig war, wie ernsthaft sich die Familien an die Regeln dieses Lebensstils hielten (4).

### Prädisponierende Faktoren

Für das Risiko, eine Allergie zu entwickeln, spielen des Weiteren genetische Faktoren und die Zusammensetzung des Mikrobioms eine Rolle.

Nachgewiesen wurde, dass Antibiotikagebrauch in den ersten 6 Lebensmonaten mit einem höheren Risiko für Asthma oder rezidivierende Bronchitiden in den folgenden 2 Jahren assoziiert ist (5). Aber auch ein Infekt könne das Risiko für Wheezing und Asthma erhöhen, bestätigte Kopp auf Nachfrage: «Wir wissen, dass zum Beispiel Rhinovirusinfektionen bei Kindern aus Familien mit einer Allergiebelastung das Asthmarisiko um das 10-Fache erhöhen.» Beim Thema Antibiotika als Risikofaktor für das Entwickeln einer Allergie gehe es nicht darum, dem Kind ein dringend benötigtes Antibiotikum vorzuenthalten, betonte Kopp. So sei es bei einem Kind mit Verdacht auf Hirnhautentzündung selbstverständlich völlig klar, dass das Antibiotikum ohne Verzögerung gegeben werden müsse. Man sollte aber die Indikation für Antibiotika in weniger eindeutigen Fällen immer überdenken: «Muss man wirklich bei jedem roten Ohr ein Antibiotikum geben?»

Ein weiterer für Allergien prädisponierender Faktor ist die Geburt per Kaiserschnitt. Sie ist mit einem erhöhten Asthmarisiko im späteren Leben assoziiert, wie sich in einer Studie bei 12-Jährigen zeigte (6).

### Keine Lebensmittelverbote

Sowohl in den Empfehlungen der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) zur Prävention

**Wir sind von einem allergenzentrierten Weltbild zu einem toleranzzentrierten gekommen.**

von Nahrungsmittelallergien aus dem Jahr 2021 (7) als auch in der 2022 publizierten S3-Leitlinie Allergieprävention aus dem deutschsprachigen Raum (8, 9) wird eindeutig festgehalten, dass Nahrungsmittelrestriktionen für Schwangere und Säuglinge nicht sinnvoll sind.

Eine Ausnahme ist nur die Empfehlung, kuhmilchbasierte Formulanahrung in den ersten Lebenstagen zu vermeiden, falls nicht oder nicht ausreichend gestillt werden kann. Sie beruht nur auf einer einzigen Studie aus Japan, und sie hat einen entsprechend niedrigen Evidenz- und Empfehlungsgrad. Die Aufnahme dieser Empfehlung in die S3-Richtlinie habe für viele Diskussionen gesorgt, und er sei sich nicht sicher, ob man sie in der nächste Aktualisierung der Richtlinie beibehalten werde, sagte Kopp. Gestrichen wurde die frühere Empfehlung, dass Schwangere 2-mal pro Woche Fisch essen sollten, weil eine Studie die Nutzlosigkeit dieser Massnahme dokumentierte.

### Welche Milchen werden empfohlen?

Generell empfohlen wird das Stillen. Es sei zwar für die Allergieprävention nicht allzu relevant, biete aber bekanntermassen viele weitere Vorteile, sagte der Referent. Auch nach Einführung der Beikost soll weiter gestillt werden.

Es ist nicht sinnvoll, zum Zweck der Allergieprävention Kuhmilchformula durch Sojamilchformula zu ersetzen. Das zeigte die SPADE-Studie (Strategy for Prevention of Milk Allergy by Daily Ingestion of Infant Formula in Early Infancy), in der gleichzeitig ein Zeitfenster für die Toleranzinduktion gegenüber Kuhmilch identifiziert werden konnte (10). Rund 500 Säuglinge erhielten im 1. Lebensmonat zusätzlich zum Stillen gegebenenfalls Kuhmilchformula. Im 2. und 3. Lebensmonat wurde weiterhin gestillt, und jedes Kind erhielt bei Bedarf zusätzlich eine Formulanahrung (mindestens 10 ml/Tag), eine Hälfte Kuhmilchformula, die andere Sojamilchformula. Ab dem 4. Lebensmonat wurden alle Kinder weiterhin gestillt, und alle erhielten bei Bedarf wieder zusätzlich Kuhmilchformula.

Im Alter von 6 Monaten erfolgte ein oraler Test mit 100 ml Kuhmilchformula. In der Gruppe mit durchgängiger Kuhmilchformulagabe hatten 0,8 Prozent der 6 Monate alten Säuglinge eine Kuhmilchallergie. In der Gruppe, die im 2. und 3. Lebensmonat stattdessen die Sojamilchformula erhalten hatte, waren es 6,8 Prozent. Die Vermeidung des potenziellen Allergens bewirkte demnach genau das Gegenteil des erwünschten Effekts (10).

In der S3-Leitlinie wird generell davon abgeraten, Sojamilch, Getreidemilch oder andere Tiermilchen als Kuhmilch zum Zweck der primären Allergieprävention einzusetzen (9).

### Schützen HA-Milchen vor Allergien?

Diese Frage sorgt immer wieder für Diskussionen. Die EAACI empfiehlt HA-Milchen nicht zum Zweck der Prävention einer Kuhmilchallergie. Man überlässt vielmehr den Familien die Wahl: Falls reines Stillen nicht möglich sei, stünden viele Ersatzprodukte zur Wahl, einschliesslich hydrolisierter Formulanahrung, heisst es in dem EAACI-Statement (7).

In der S3-Empfehlung drückt man es etwas zurückhaltender aus: Wenn Stillen nicht ausreicht, solle man zu einer

Säuglingsanfangsnahrung greifen und für Kinder mit erhöhtem Allergierisiko prüfen, ob eine solche mit nachgewiesener allergiepräventiver Wirksamkeit verfügbar sei (9).

In der Tat wurde in der grossen, doppelblinden und randomisierten GINI-Studie ein noch nach 15 Jahren vermindertes Risiko für atopische Dermatitis nachgewiesen, wenn die Probanden als Säuglinge mit einer HA-Milch ernährt worden waren (11). Der Haken: Die HA-Formula, die man damals in der GINI-Studie verwendete, ist nicht mehr in der Originalzusammensetzung verfügbar. Man kann die Resultate der GINI-Studie nicht auf andere HA-Milchen übertragen. So ergab eine französische Kohortenstudie aus dem Jahr 2019, dass das Füttern mit HA-Milchen in den ersten beiden Lebensmonaten das Risiko für die Entwicklung atopischer Erkrankungen nicht vermindere und Kinder mit erhöhtem Risiko für atopische Erkrankungen später vermehrt Wheezing entwickelten (12).

«Wir wissen einfach nicht, ob es allergiepräventive Effekte bei den Produkten gibt, die wir im Moment auf dem Markt haben», sagte Kopp. Neue Studien seien zu dieser Frage zurzeit nicht zu erwarten.

### Eier nur gebacken oder hart gekocht

Zur Prävention einer Allergie gegen Hühnereiwiss wird die regelmässige Gabe von Hühnerei in verbackener Form oder hart gekocht (kein rohes Ei, kein Rührei) ab dem 6. Lebensmonat, also mit der Einführung der Beikost, empfohlen. Die regelmässige Gabe, mindestens einmal pro Woche, sei sehr wichtig, sagte der Referent.

### Empfehlungen zu Erdnüssen

Anders als bei den oben genannten Themen geht es bei den Empfehlungen zur Erdnussallergie nicht um gesunde Kinder ohne Sensibilisierungen oder Allergien, sondern um Kinder, die entweder ein hohes Risiko für die Entwicklung von Allergien haben oder bereits unter atopischen Phänomenen leiden.

Nur für Familien mit regelmässigem Erdnusskonsum und bei Vorliegen einer atopischen Dermatitis bei dem Säugling rät man in der S3-Leitlinie dazu, Erdnussprodukte bewusst frühzeitig in die Ernährung einzuführen, wobei auf eine altersgerechte Form zu achten sei (keine ganzen Nüsse oder Stücke von Nüssen, sondern ggf. Erdnussbutter) (9). Hier geht es nicht mehr um primäre Allergieprävention im eigentlichen Sinne, und es muss bei den Säuglingen zuvor eine Erdnussallergie ausgeschlossen werden.

Die EAACI empfiehlt frühen Konsum von Erdnussprodukten in Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Erdnussallergieprävalenz, gibt aber gleichzeitig zu bedenken, dass orale Intoleranz ein nicht vollständig verstandenes Phänomen sei (7). Die Empfehlung zum frühen Erdnussbutterkonsum beruht auf einer einzigen Studie, der LEAP-Studie in England. Aufgenommen wurden Kinder, die bereits ein schweres Ekzem und/oder eine Hühner-

**Wir tun am wenigsten gegen die am besten dokumentierten Risikofaktoren, nämlich gegen Tabakrauch und gegen Abgase von Kraftfahrzeugen.**

**Es ist nicht sinnvoll, Kuhmilchformula zum Zweck der Allergieprävention durch Sojamilchformula zu ersetzen.**

## Empfehlungen zur primären Allergieprävention im Säuglingsalter

- Exposition gegenüber Tabakrauch und Autoabgasen vermeiden
- Impfen gemäss allgemeiner Impfpflicht
- Übergewicht vermeiden
- Stillen für 4 bis 6 Monate, keine Kuhmilchformula in den ersten Lebenstagen
- Beikost ab dem 5. bis 7. Monat einführen
- keine Ernährungsrestriktionen
- Verbackenes oder hart gekochtes Ei mit der Beikost einführen
- Haben Kinder in Familien mit regelmässigem Erdnusskonsum früh ein Ekzem, Erdnussprodukte mit der Beikost erwägen
- keine Empfehlung für Prä- oder Probiotika, Vitaminsupplemente oder Omega-3-Fettsäuren
- Ohne atopische Belastung in der Familienanamnese keine Restriktionen; bei atopischer Prädisposition keine neue Katze anschaffen; Tiere, die bereits im Haushalt leben, dürfen bleiben.

eiweissallergie hatten. Bei diesem handverlesenen Kollektiv brachte die frühe Gabe von Erdnussbutter in der Tat etwas: Ohne die frühe Exposition entwickelten rund 17,2 Prozent der Kinder eine Erdnussallergie, mit früher Exposition nur 3,2 Prozent (13).

### Haustiere dürfen bleiben

Haustiere sind kein Allergierisiko. Im Gegenteil: Kinder, die in den ersten drei Lebensjahren in einem Haushalt mit Hunden aufwachsen, entwickeln seltener Allergien und Asthma als Kinder ohne Hunde. Hinsichtlich der Katzen ist die Lage weniger eindeutig. Trotzdem lautet die Empfehlung, die Haustierhaltung mit Katzen oder Hunden für Personen ohne erkennbar erhöhtes Allergierisiko nicht einzuschränken: «Für die Abschaffung bereits vorhandener Haustiere aus Gründen der Allergieprävention besteht keine Evidenz», heisst es in der S3-Leitlinie (9). Gelieben ist nur eine einzige Einschränkung: Wenn in einer Familie ein hohes Allergierisiko besteht oder Kinder bereits unter einem atopischen Ekzem leiden, sollte keine Katze neu angeschafft werden (9).

Für Aussagen zu anderen Haustieren ausser Katzen und Hunden gibt es keine ausreichende Datengrundlage.

### Massnahmen ohne oder mit zweifelhaftem Nutzen

Pro- und Präbiotika bringen für die primäre Allergieprävention wahrscheinlich nichts. Zwar wurde vor rund 20 Jahren publiziert, dass *Lactobacillus GG* vor Atopie schützen könne (14), reproduzierbar war diese Studie jedoch nicht. Sowohl das Team von Matthias Kopp als auch zwei weitere Forscherteams führten identische Studien mit dem identischen Probiotikum durch – nie wurde der publizierte Effekt bestätigt: «Das lässt Zweifel an der Validität der Studie von Kalliomäki aufkommen», sagte Kopp. Seitdem wurden zahlreiche Studien mit verschie-

denen Pro- und Präbiotika und entsprechende Metaanalysen publiziert. Insgesamt sprechen sie gegen einen allergiepräventiven Effekt von Pro- und Präbiotika. Deshalb rät man in der S3-Leitlinie davon ab (9): «Präbiotika und/oder Probiotika sollen zu Zwecken der Allergieprävention weder den Schwangeren noch den Säuglingen verabreicht werden, auch nicht als Teil der Säuglingsnahrung.» Die EACCI drückt sich zu diesem Punkt schwammiger aus. Hier heisst es lediglich, dass von diesen Produkten weder zu- noch abgeraten werde (7).

Höher dosierte Vitamin-D-Gaben für die Schwangere ändern nichts am Asthmarisiko des Kindes (15). Auch Omega-3-Fettsäuren hätten sich als nutzlos im Sinne einer primären Allergieprävention erwiesen, sagte Kopp. Gestrichen wurde die Empfehlung für Interventionen zur Verminderung von Hausstaubmilbenallergenen (Encasing usw.) zum Zweck der primären Allergieprävention. Selbstverständlich haben diese Massnahmen aber immer noch einen hohen Stellenwert bei einer manifesten Hausstaubmilbenallergie.

Renate Bonifer

Quelle: Matthias Kopp: «Neue Empfehlungen zur Allergieprävention unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien und klinischer Studien»; Vortrag in der Session «Primäre Allergieprävention» an der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie am 2. Juni 2022.

Literatur:

1. Riedler J et al.: Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001;358(9288):1129-1133.
2. Holbreich M et al.: Amish children living in northern Indiana have a very low prevalence of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1671-1673.
3. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-1260.
4. Swartz J et al.: Anthroposophic lifestyle and salivary cortisol are associated with a lower risk of sensitization during childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(2):153-160.
5. Kummeling I et al.: Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e225-e231.
6. Keag OE, Norman JE, Stock SJ: Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002494.
7. Halken S et al.: EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843-858.
8. Kopp MV et al.: S3 guideline Allergy Prevention. *Allergol Select*. 2022;6:61-97.
9. Kopp MV et al.: S3-Leitlinie Allergieprävention. *Allergologie*. 2022;45(3):153-194.
10. Sakihara T et al.: Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):224-232.e8.
11. von Berg A et al.: Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas—the GINI Study. *Allergy*. 2016;71(2):210-219. doi:10.1111/all.12790
12. D'Avise-Paturet C et al.: Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(6):614-623.
13. Du Toit G et al.: Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803-813.
14. Kalliomäki M et al.: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076-1079.
15. Litonjua AA et al.: Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med*. 2020;382(6):525-533.