

Universitäts-Kinderklinik Zürich¹
Hôpital des Enfants/Hôpital Universitaire de Genève²

Die Allergiekarriere: Grundlage für Frühdiagnostik, Prävention und Frühtherapie allergischer Erkrankungen

R. Lauener¹, P. Eigenmann²

Zusammenfassung

Allergische Erkrankungen weisen eine charakteristische Eigenschaft auf: in verschiedenen Lebensabschnitten des Kindes zeigen sie sich unter verschiedenen Gesichtern. Dieser typische zeitliche Ablauf, bei der atopische Kinder mit zunehmendem Alter aus einer allergischen Erkrankung «herauswachsen», dann aber an der nächsten Form einer Allergie erkranken, wird als allergischer Marsch («allergic march, atopic march») oder als Allergiekarriere bezeichnet.

Verschiedene Informationen können dazu beitragen, die Kinder früh zu erkennen, die gefährdet sind, den allergischen Marsch durchzumachen. So haben die Kinder, die bereits früh im Säuglingsalter gegen bestimmte Allergene sensibilisiert sind, bei denen die Sensibilisierung über längere Zeit nachgewiesen werden kann, und die an einer atopischen Dermatitis leiden, ein hohes Risiko, später an allergischem Asthma zu erkranken. Es stellt sich die Frage, inwiefern man durch präventive Maßnahmen oder früh einsetzende Therapien diesen «Marsch durch die allergischen Krankheiten» aufhalten oder zumindest verlangsamen kann. Zuverlässige Mittel, um im Sinne der Primärprävention jegliche Manifestation der atopischen Konstitution schon im Ansatz verhindern

zu können, stehen zur Zeit nicht zur Verfügung. Hingegen können ein sorgfältiger Ernährungsaufbau im Säuglingsalter und Maßnahmen zur Hausstaubsanierung dazu beitragen, den Verlauf der Allergiekarriere günstig zu beeinflussen. Bei ausgewählten, ganz besonders belasteten Patienten kann eine früh beginnende und über lange Zeit durchgeführte medikamentöse Behandlung erwogen werden.

Am Anfang der Allergiekarriere, d.h. im Säuglingsalter, steht die atopische Dermatitis im Vordergrund; bei ungefähr einem Drittel der Kinder ist sie durch Nahrungsmittelallergene (mit-)beeinflusst. Bei vielen Kindern bilden sich die entsprechenden Hautsymptome mit der Zeit, d.h. über Monate, manchmal Jahre, zurück. Auch die Nahrungsmittel, die bei einem Teil der Kinder die atopische Dermatitis ausgelöst oder verschlimmert haben, verträgt ein Kind später wieder. Dafür tritt im Kleinkindesalter zunehmend das allergische Asthma in den Vordergrund. Noch später, im Schulalter, gewinnt zusätzlich die allergische Rhinokonjunktivitis an Bedeutung [1]. Hier kann die Entwicklung auch einmal umgekehrt erfolgen: der Patient, der zunächst an einer allergischen Rhinokonjunktivitis leidet, entwickelt mit der Zeit ein allergisches Asthma; man spricht dann von einem Etagenwechsel der Krankheitsmanifestation. Es reicht nicht, nur die momentan vorliegende Form der allergischen Krankheit zu behandeln; auch die Entwicklung der Krankheit, die mit dem Älterwerden des Kindes einhergeht, muss im Auge behalten werden. So können neue Manifestationen der aller-

gischen Krankheit früh erkannt, geeignete Maßnahmen (Prävention und/oder Frühtherapie) ergriffen und Eltern und Kinder vor ungeeigneten Maßnahmen geschützt werden. Ziel ist, die atopischen Kinder möglichst früh in ihrer Allergiekarriere zu erkennen, um durch geeignete Maßnahmen das Fortschreiten auf diesem Weg zu verhindern oder doch wenigstens günstig zu beeinflussen.

Im Folgenden wollen wir der Frage nachgehen, welche prädiktiven Faktoren zur Frühdiagnostik zur Verfügung stehen, und welche präventiven/frühtherapeutischen Maßnahmen möglich sind.

Allergiekarriere: prädiktive Faktoren

Die genetische Prädisposition, allergische Erkrankungen zu entwickeln, wird als Atopie bezeichnet. Als Sensibilisierung wird die Bildung von Antikörpern vom IgE-Typ gegen spezifische Allergene bezeichnet, ohne dass jedoch Krankheitszeichen vorhanden sein müssen. Ideal wäre, die atopische Konstitution bereits vor Ausbruch erster allergischer Erkrankungen oder gar vor ersten Sensibilisierungen diagnostizieren zu können.

Die Familienanamnese hilft, Kinder mit erhöhtem Risiko bezüglich atopischer Erkrankungen zu erkennen. Entsprechend zeigte sich auch in einer neueren großen, prospektiven Geburtskohortenstudie aus Deutschland (Multicenter Allergy Study, MAS), dass im Alter von zwei Jahren rund ein Drittel derjenigen Kinder an allergischen Erkrankungen litt, bei denen beide Elternteile eine bezüglich Atopie belastete Anamnese hatten. Aber nur ungefähr 5% aller Kinder stammen von Eltern ab, bei denen sowohl Mutter wie Vater belastet sind. In 64% der Familien ist kein Elternteil Atopie-belastet; aber die Kinder dieser Eltern leiden trotzdem zu rund 15% im Alter von zwei Jahren an allergischen Erkrankungen [2]. Die große Mehrzahl der allergischen Kinder stammt also aus Familien, die bezüglich Atopie eine völlig unbelastete Anamnese haben; diese Kinder können somit auch nicht aufgrund der Familienanamnese als Risikokinder erkannt werden. Auch Spiegel von Nabelschnurblut-IgE und Total-IgE haben sich in diesem Zusammenhang als wenig hilfreich erwiesen.

Der beste Prädiktor für das Auftreten einer allergischen Erkrankung im Kleinkindesalter (meist eine Erkrankung der Atemwege) ist, wenn das Kind bereits im Säuglingsalter unter einer allergischen Erkrankung (meist atopische Dermatitis) leidet oder wenn zumindest eine Sensibilisierung vorliegt.

Folgende Faktoren weisen auf ein erhöhtes Risiko hin, Sensibilisierungen und/oder allergische Erkrankungen im Kindesalter jenseits des Säuglingsalters zu entwickeln:

Frühe Sensibilisierung gegen häufige Allergene

Es konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von

IgE-Antikörpern gegen Hühnereiweiß im Alter von 12 Monaten ein Prädiktor ist für die allergische Sensibilisierung gegen Aeroallergene im Alter von drei Jahren [3]. Ähnliches wurde für die Sensibilisierung gegen Milben gezeigt [4]. Ganz wichtig ist hier, dass in diesem Zusammenhang der Nachweis von IgE z.B. gegen Hühnereiweiß nur als Frühindikator für eine atopische Konstitution genutzt wird; wie immer in der Allergologie bedeutet der Nachweis von IgE-Antikörpern keineswegs, dass diese klinisch relevant sein müssen. Eine Diät im Kindesalter bedarf auf alle Fälle zunächst einer sorgfältigen allergologischen Abklärung und sollte dann nur von einer in Ernährungsberatung geschulten Person zusammengestellt werden.

Frühes Auftreten einer atopischen Erkrankung

Die Kinder, die als Säugling an atopischer Dermatitis litten, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, im Alter von fünf Jahren an Asthma zu erkranken [5].

Langdauernde Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel

Bei der Mehrzahl der Kinder verschwindet eine in den ersten beiden Lebensjahren aufgetretene Sensibilisierung gegen Lebensmittelallergene relativ rasch wieder. Die Kinder, bei denen die Sensibilisierung lange anhält, sind besonders gefährdet, später allergische Erkrankungen der Atemwege zu entwickeln [6].

Zusammenfassend können wir also sagen, dass diejenigen Kinder ein hohes Risiko haben, nach dem Säuglingsalter allergische Erkrankungen zu entwickeln, die bereits als Säuglinge ihre atopische Konstitution offenbart haben. Wir haben heute aber keinen Test in der Hand, der uns erlauben würde, Risikokinder vor Ausbruch der ersten labor- oder klinischen Zeichen einer Atopie zu erkennen.

Allergiekarriere: Interventionsmöglichkeiten

Gerne würden wir verhindern, dass eine allfällige atopische Konstitution des Kindes überhaupt zum Ausbruch kommt. Verschiedene Maßnahmen sind für Säuglinge grundsätzlich zu empfehlen, so zum Beispiel Stillen (während mindestens vier bis sechs Monaten) sowie striktes Rauchverbot in der näheren und weiteren Umgebung des Kindes. Wir müssen aber zugeben, dass wir heute kaum gesicherte Daten haben, um Maßnahmen empfehlen zu können, die über solche Empfehlungen, die letztlich jedem Kind zugute kommen, hinausgehen und spezifisch auf die primäre Allergieprävention abzielen.

Ernährung des Säuglings

Eine vieldiskutierte Frage ist, wie das Kind mit erhöhtem Allergierisiko ernährt werden soll. Anspruch

kann hier kaum sein, grundsätzlich an der atopischen Konstitution des Kindes etwas zu ändern. Vielmehr geht es darum, das Kind möglichst spät mit möglichst wenigen potenten Allergenen in Kontakt zu bringen, aber trotzdem eine vollwertige Ernährung sicherzustellen. Ein gangbarer Weg ist, Stillen bis sechs Monate zu empfehlen, Beikost erst ab sechs Monaten (statt wie sonst nach vier Monaten) einzuführen, Kuhmilchprodukte nach neun bis 12, und Eier, Fisch, exotische Früchte und Sellerie erst nach 12 Monaten. Umstritten ist die Frage, ob teilhydrolysierte Säuglingsmilchpräparate («HA-Milchen») tatsächlich eine allergieverhütende Wirkung haben. Jedenfalls erfreuen sie sich einer weiten Verbreitung. Möglicherweise klären zur Zeit laufende, breit angelegte prospektive Studien, die die präventive Wirkung von teilhydrolysierten wie auch von vollhydrolysierten Milchen untersuchen, diese Fragen.

Der oben aufgeführte Fahrplan für die Einführung von Nahrungsmitteln ist auch bei dem Kind sinnvoll, das bereits an einer manifesten atopischen Dermatitis leidet. Darüber hinausgehende Diäten und weitere Maßnahmen können notwendig sein, bedürfen aber unbedingt einer vorhergehenden allergologischen Abklärung und einer Ernährungsberatung.

Hausstaubsanierung

Wie bei der Ernährung muss man sich auch bei Bemühungen, die Umwelt des Kindes zu beeinflussen, vor Augen halten, dass man damit die atopische Konstitution des Kindes als solche nicht verändern wird. Die mengenmäßige Reduktion der Hausstaubmilbe kann aber wesentlich dazu beitragen, den allergischen Marsch aufzuhalten oder doch wenigstens zu verlangsamen. Die Umwelt des Kindes in seinen ersten Lebensjahren ist überwiegend sein Kinderzimmer, hauptsächlich sein Bettchen. Dementsprechend effizient und empfehlenswert sind Maßnahmen, die hier eingreifen, insbesondere die Verwendung milbendichter Hüllen für Matratze und Bettzeug («encasing») [7]. In aller Regel wird man Maßnahmen zur Hausstaubsanierung erst dann empfehlen, wenn erste Symptome einer allergischen Erkrankung aufgetreten sind und eine Sensibilisierung gegen Milben nachgewiesen ist.

Frühtherapie

In der ETAC-Studie (early treatment of the atopic child) wurde untersucht, ob man das Fortschreiten der Allergiekarriere mit einer medikamentösen Langzeittherapie aufhalten kann [8]. Ein- bis zwei-jährige Kinder, die an atopischer Dermatitis litten und mindestens einen erstgradig Verwandten mit belasteter Atopieanamnese hatten, wurden in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (n = 817) während 18 Monaten mit dem Antihistaminikum Cetirizin (Zyrtec™) behandelt. Die Hypothese war, dass dadurch bei diesen Kindern in der Behandlungszeit

weniger häufig Asthma auftreten würde. Die Resultate zeigten in der Gruppe als Gesamtes keinen Unterschied in der Inzidenz von Asthma; hingegen trat bei den Kindern, die gegen Hausstaubmilben und/oder Graspollen sensibilisiert waren, Asthma nur ungefähr halb so häufig auf wie in der Placebogruppe. Noch offen ist, wie lange dieser Effekt nach Absetzen der Behandlung anhält. Dieser Ansatz zur Frühtherapie mit präventivem Anspruch richtet sich an eine relativ kleine Zielgruppe (nachgewiesene Sensibilisierung gegen Milbe und/oder Graspollen im Alter von 12 bis 24 Monaten). Diese Therapie kann Eltern mit einem Kind vorgeschlagen werden, das an einer schweren Form von atopischer Dermatitis leidet, das die erwähnten Sensibilisierungen aufweist und bei dem die Eltern motiviert sind, eine 18 Monate dauernde Therapie durchzuführen (zum Beispiel weil in der Familie bereits ein Kind die Allergiekarriere durchgemacht hat).

Gegenwärtig laufen Studien, die die Wirkung einer frühzeitigen systemischen Immuntherapie (SIT, Desensibilisierungstherapie) untersuchen. Dabei geht es aber vor allem darum, den Etagenwechsel von der allergischen Rhinokonjunktivitis zum allergischen Asthma zu verhindern. Falls sich in den gegenwärtigen Studien der erhoffte Effekt zeigt, wird diese Therapie eher für etwas ältere Kinder geeignet sein.

Literatur

1. Kissling S, Wüthrich B. Verlauf der atopischen Dermatitis nach dem Kleinkindesalter. *Hautarzt* 1993; 44: 569–773.
2. Bergmann RL, Niggemann B, Bergmann KE, Wahn U. Primäre Ernährungsprävention atopischer Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilk* 1997; 145: 533–9.
3. Nickel R, Kulig M, Forster J et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613–7.
4. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 1996; 128: 834–40.
5. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 965–70.
6. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, W. Guggenmoos-Holzmann I, Group MS. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 61–7.
7. Lau S, Wahn U. Expositionsprophylaxe bei Respirationsallergien. *Therapeutische Umschau* 1994; 51: 61–6.
8. ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 116–24.

Summary: The allergic march and early diagnosis, treatment and prevention of allergic diseases

Allergic diseases have a peculiar characteristic: at different ages of the child they present under different forms. The typical time course, where atopic children 'grow out' of one allergic disease (e.g. atopic dermatitis) but then suffer from the next form of allergic disease (e.g. allergic asthma) has been termed 'atopic march', or 'allergic march'.

Various information can help to identify early in life those children at risk for engaging in this atopic march. Sensitization to hen's egg and mites during the first year of life, long-lasting sensitization to food allergens during the first two years of age and atopic dermatitis in early infancy have been found to be pre-

dictors of allergic sensitizations and/or allergic airway disease later on in childhood. Although to date no measures are available to completely prevent any manifestation of atopy before disease onset, some measures can contribute to stop or at least slow down the progression of the allergic march. Breast feeding for a least 4 to 6 months, stepwise introduction of solid food after this age only and avoidance of highly allergenic food during the first year of life can help to achieve this goal, as do measures to reduce indoor allergen exposure (especially house dust mites). For selected patients suffering from atopic dermatitis who are sensitized to grass pollen and/or house dust mites and who have highly motivated parents an early treatment with an antihistamine (cetirizine) can be considered.

*Korrespondenzadresse: Dr. med. Roger Lauener, Universitäts-Kinderklinik, Steinwiesstraße 75, CH-8032 Zürich
E-mail: Srlauener@kispi.unizh.ch*