

Beeinflussen Schutzimpfungen die Allergie-Entwicklung im Kindesalter?

Christoph Grüber, Klinikum Frankfurt (Oder), Kinderzentrum

Allergische Erkrankungen sind bei Kindern keine seltenen Ereignisse mehr. Waren vor 100 Jahren nur vereinzelt Kinder betroffen, so muss aufgrund aktueller epidemiologischer Daten für Deutschland mit einer kumulativen Prävalenz von deutlich über zwei Prozent bei Schulkindern gerechnet werden [18]. Häufig entsteht intraindividuell der Eindruck eines „atopischen Marsches“, der Entwicklung einer allergischen Karriere von Neurodermitis zu allergischen Atemwegserkrankungen. Die höchste Inzidenz von Neurodermitis, biografisch zumeist die früheste klinische Atopie-Manifestation, liegt im ersten Lebenshalbjahr. Es verwundert nicht, dass bei ätiologisch oft dunklem Start des „endogenen“ Ekzems sowohl in betroffenen Familien als auch in der medizinischen Forschung immer wieder nach frühen Einflussfaktoren für den „atopischen Marsch“ gesucht wird (Abb. 1).

Schutzimpfungen gehören fraglos zu den wesentlichen medizinischen Errungenschaften, die in bedeutendem Umfang Morbidität und Mortalität weltweit senken. In den vergangenen Jahrzehnten ist es gelungen, gegen eine zunehmende Zahl von Infektionskrankheiten mit hohem pathogenem Potenzial für Kinder Schutzimpfungen zu etablieren. Entsprechend ist die geplante Exposition von Kindern gegenüber Impfantigenen gestiegen.

Das epidemiologische Zusammenfallen von zunehmender Exposition gegen-

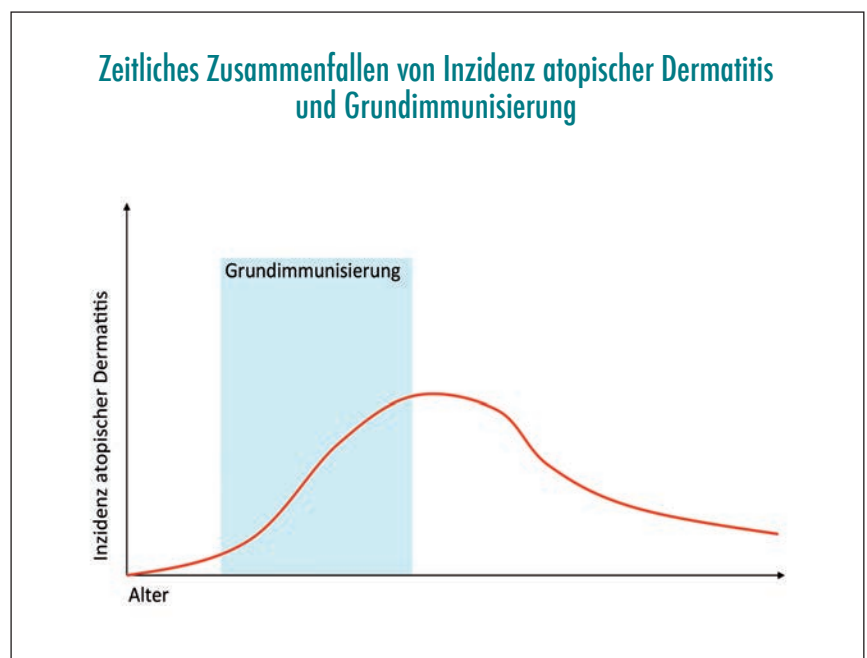


Abb. 1

über Impfantigenen und zunehmender Allergiehäufigkeit einerseits und das biografische Zusammenfallen von früher Neurodermitis und Grundimmunisierung im ersten halben Lebensjahr andererseits macht verständlich, warum Eltern in aktuellen Umfragen zu Befürchtungen bezüglich Impfung neben Sofortreaktionen erstrangig Auswirkungen auf das Immunsystem, insbesondere die Förderung von Allergie-Entwicklung, nennen [10].

Die Bedeutung von Schutzimpfungen für die Allergie-Entwicklung wird auch

in der Fachwelt lebhaft diskutiert. Immunologisch werden zwei mögliche Einfluss-Faktoren angeführt. Einerseits werden durch die Impfungen potenziell proallergische Substanzen zugeführt (z. B. residuelles Ovalbumin aus dem Herstellungsprozess, Aluminium, Pertussis-Toxin), andererseits entfällt durch die Verhinderung von impfpräventablen Infektionen deren anti-allergischer Effekt (Abb. 2).

Diese Bedenken tragen zum verzögerten bzw. inkompletten Impfschutz insbe-

sondere bei Kindern bei. Sind die Befürchtungen gerechtfertigt?

Schutzimpfungen induzieren IgE-Antwort

Schutzimpfungen induzieren eine gegen die Impfantigene (z. B. Diphtherie-Toxoid) gerichtete IgE-Antwort. Die IgE-Impfantwort kann ausgeprägt sein, bei manchen Kindern RAST-Klasse 4 und höher. Bei atopisch prädisponierten Kindern fällt die gegen Impfantigen gerichtete IgE-Antwort höher und prolongierter aus als bei Nichtatopikern [3]. Dabei gibt es Unterschiede zwischen Impfstoffen. Zum Beispiel induziert die früher eingesetzte ganzzelluläre Pertussis-Impfung deutlich seltener eine IgE-Antwort gegen Pertussis-Toxin als die aktuell eingesetzten azellulären Impfstoffe, auch IgE gegen kovakziniertes Diphtherie- oder Tetanus-Toxoid wird weniger nach azellulärer Pertussis-Impfung unterdrückt [14]. Der Grund ist wahrscheinlich, dass in den azellulären Impfstoffen Zellwandkomponenten wie Lipopolysaccharid fehlen, das im experimentellen Modell die IgE-Antwort gegen Allergene unterdrücken kann. Eine IgE-Antwort auf Impfung wird häufig beobachtet, in Studien sind je nach untersuchtem Impfantigen bis zu über 50 Prozent der Geimpften betroffen. Das heißt, die IgE-Antwort auf das Impfantigen ist als reguläre Komponente der immunologischen Antwort auf die Schutzimpfung aufzufassen. Sie ist nicht prädiktiv für eine klinisch-allergische Impfantwort.

Fördern Schutzimpfungen allergische Sensibilisierungen?

Tragen Schutzimpfungen zur Entwicklung von allergischer Sensibilisierung gegen andere Allergene in der Umwelt des Kindes (z. B. Nahrungsmittel, Pollen) oder zur Entwicklung von allergischen Erkrankungen bei? Vor dem Hintergrund der Hygiene-Hypothese (Impfungen verhindern Infektionen, Infektionen verhindern Allergie-Entwicklung) erscheint dies immunologisch diskutierbar, experimentelle Untersuchungen im murinen Modell unterstützen diese Hypothese. Mittler-

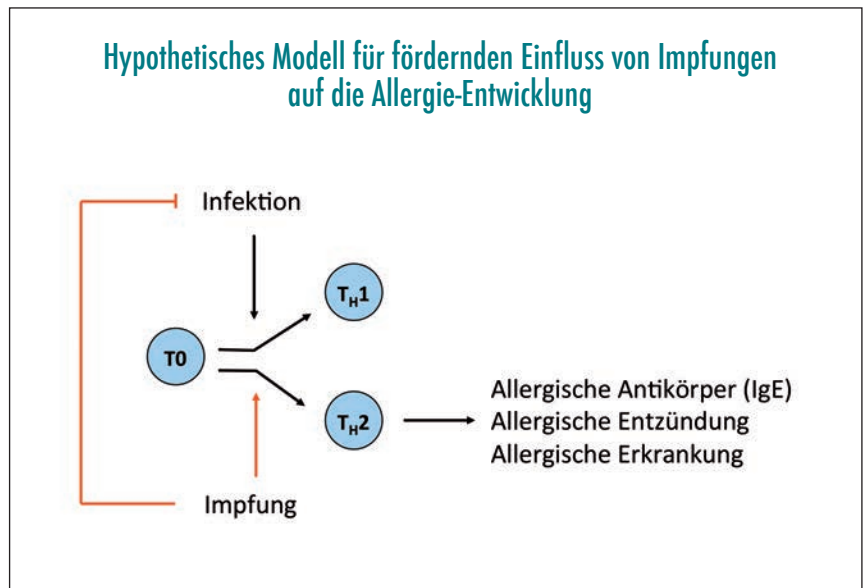


Abb. 2

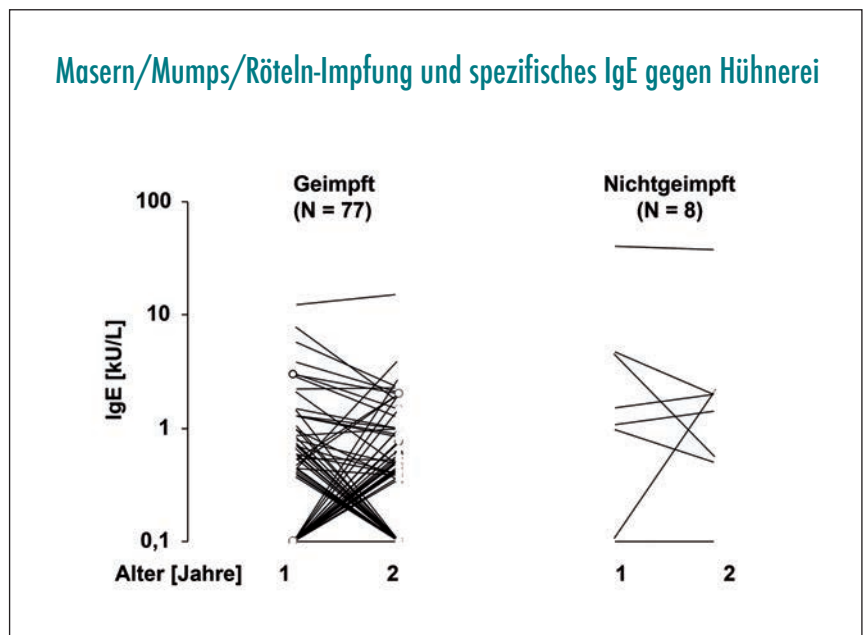


Abb. 3

weile liegen dazu umfangreiche Daten aus zwei Typen von epidemiologischen Studien vor:

(1) Untersuchungen des Zusammenhangs von Impfung gegen einzelne Infektionserkrankungen (z. B. Masern, Pertussis) und allergischen Erkrankungen;

(2) Untersuchungen des Zusammenhangs von Durchimpfung (gegen verschiedene Infektionserkrankungen) und allergischen Erkrankungen.

Zu großer Popularität kam eine Querschnittsstudie, in der 295 Kinder einer Waldorfschule mit 380 Kindern aus öf-

fentlichen Schulen in Schweden verglichen wurden. Zwar waren an der Waldorfschule 18 Prozent der Kinder MMR-geimpft (an den öffentlichen Schulen 93 Prozent) und nur 24 Prozent allergisch sensibilisiert (an den öffentlichen Schulen 34 Prozent), aber eine Reihe weiterer

potenzieller Einflussfaktoren war ebenfalls ungleich verteilt [1]. Demgegenüber waren in der MAS-90-Geburtskohorte die Kinder mit besserer Durchimpfung seltener gegen Allergene sensibilisiert, wobei für potenzielle Confounder adjustiert wurde [8].

Die geringen Spuren von Ovalbumin im MMR-Impfstoff scheinen keine Relevanz für die allergische Sensibilisierung gegen Hühnerei zu haben. Ein Vergleich von MMR-geimpften und nicht geimpften Kindern zeigt, dass Kinder zwischen dem ersten und dem zweiten Geburtstag ihre allergische Sensibilisierung gegen Hühnerei erwerben oder verlieren können, aber kein systematischer Trend erkennbar ist (Abb. 3).

Fördern Schutzimpfungen die Entwicklung klinisch manifester Allergien?

Entscheidender ist die Frage, ob die Entwicklung klinisch manifester Allergie durch Schutzimpfung gefördert wird. In der bereits erwähnten Studie aus Schweden war bei Schülern der anthroposophischen Schule die Prävalenz allergischer Erkrankung mit 13 Prozent signifikant niedriger als mit 25 Prozent bei den Schülern der Regelschulen [1]. Wie bereits erwähnt, erscheint eine kausale Verknüpfung von niedrigerer Impfquote bei den anthroposophischen Schülern mit niedrigerer Allergie-Rate wegen der unberücksichtigten möglichen Confounder als problematisch. Kinder mit anthroposophischem Hintergrund sind auch in der PARSIVAL-Studie untersucht worden; dort waren nur 26 Prozent MMR-geimpft (gegenüber 72 Prozent der Kinder von Regelschulen), hatten allerdings auch etwa dreimal so häufig Masern (33 vs. 10 %); während MMR-Impfung mit einer um 58 Prozent höheren Rate von allergischer Rhinokonjunktivitis assoziiert war, wurde kein Effekt im Hinblick auf die in der Regel frühere atopische Dermatitis sowie im Hinblick auf Asthma gefunden und auch kein Effekt von Masern-Infektion auf klinische Allergie gefunden [4]. Daten im Hinblick auf andere Impfungen wurden nicht mitgeteilt.

Die Ergebnisse werfen Fragen hinsichtlich der biologischen Plausibilität (stärkerer Effekt von natürlicher Infektion als von mild nachahmender Infektion erwartet) als auch hinsichtlich des durch Vorenthaltung des Impfschutzes eingekauften vielfach höheren Risikos auf „Neben-

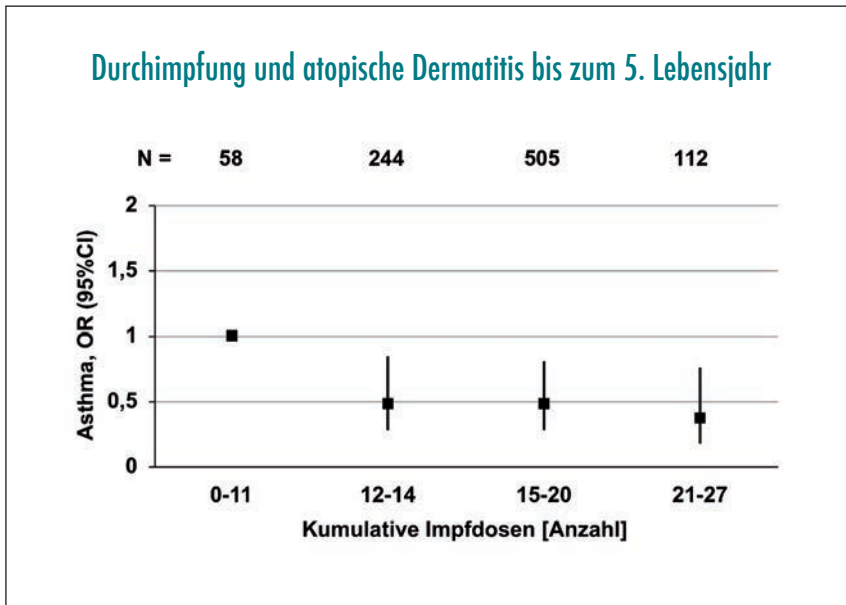


Abb. 4a [8]

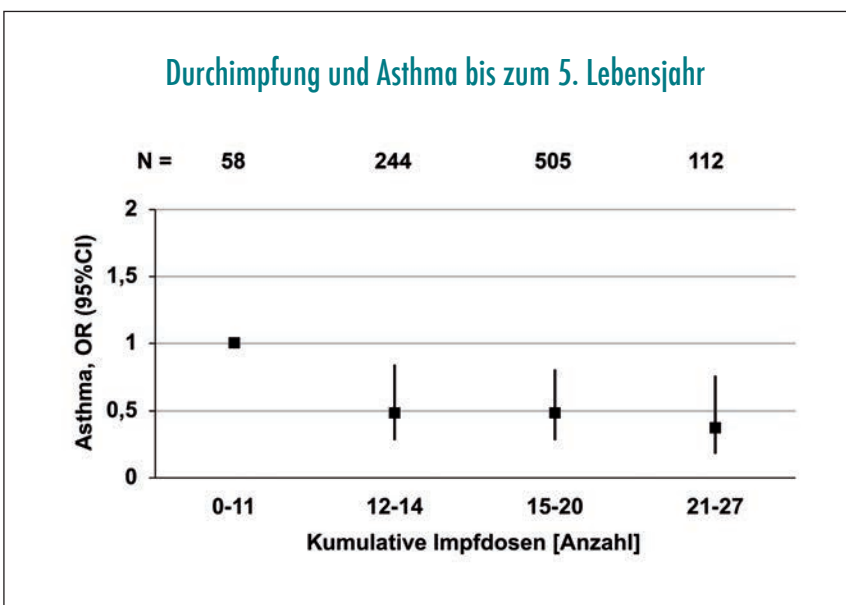


Abb. 4b [8]

wirkungen“ der Infektion wie Enzephalitis auf.

Die Pertussis-Impfung wurde als Allergie-fördernd angeklagt, weil Pertussis-Toxin, das auch in den azellulären Impfstoffen enthalten ist, im Tiermodell als IgE-Promotor genutzt wird. In einer Querschnittsstudie wurde gefunden, dass Kinder mit (zellulärer) Pertussis-Impfung häufiger an Asthma litten als nicht geimpfte Kinder [17]. In einer sehr sorgfältigen longitudinalen Studie, in der Kinder prospektiv mit zellulärem, azellulärem Pertussis-Impfstoff oder Plazebo geimpft wurden, wurde kein Allergie-fördernder Effekt der Pertussis-Impfung beobachtet [15, 16]. Auch in der ISAAC-Studie wurde kein fördernder Einfluss der Pertussis-Impfung gefunden [13].

Aus Deutschland stehen zwei weitere große Studien zur Verfügung. In der KiGGS-Studie sind nur sehr wenige Kinder nicht geimpft worden (je nach Altersgruppe 1–4 Kinder), so dass keine Berücksichtigung von Confoundern und keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einflusses von Impfungen auf die Allergie-Entwicklung möglich sind [19]. In der Multizentrischen Allergie-Studie wurden die Kinder nach Perzentilen der kumulativen Impfantigen-Dosen untersucht. Wenn die am schlechtesten durchgeimpften Kinder als Referenz betrachtet werden, ergibt sich sowohl für die atopische Dermatitis als auch für Asthma dosisabhängig eine Risiko-Absenkung mit besserer Durchimpfung [8] (Abb. 4). Im Follow-up nach 20 Jahren war mit besserer Durchimpfung eine signifikante Risiko-Reduktion von 34 Prozent assoziiert [5].

Ähnlich wurde in einer europäischen multizentrischen Querschnittsstudie bei Kindern mit am ersten Geburtstag bereits etablierter atopischer Dermatitis dosisabhängig mit besserer Durchimpfung eine Absenkung des Risikos für schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis gefunden (Abb. 5); im Hinblick auf keine der untersuchten Impfungen wurde eine Erhöhung des Risikos für schwereres Ekzem beobachtet (signifikant verringertes Risiko bei Impfung gegen Pertussis oder Varizellen) [9].

Schwerere Neurodermitis und Anzahl der Impf-Dosen im 1. Lebensjahr

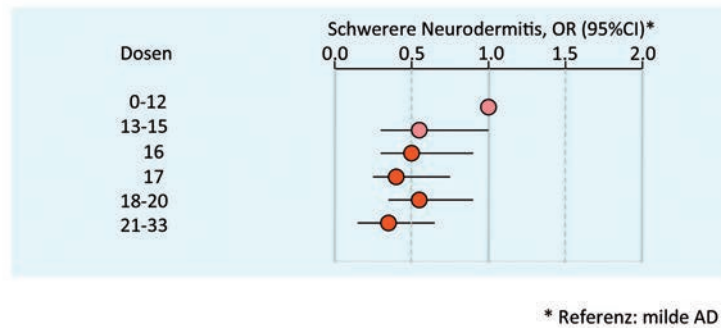


Abb. 5 [9]

Wichtige Hintergrundinformationen bei Impf-Beratung im Hinblick auf mögliche Allergieentwicklung

- Schutzimpfungen können als Bestandteil der normalen Impfantwort eine IgE-Antwort gegen das Impfantigen induzieren. Dieses IgE ist nicht prädiktiv für allergische Impfreaktion.
- Die üblichen Schutzimpfungen im Kindesalter sind nicht mit einem erhöhten Risiko für allergische Sensibilisierung gegen andere nutritive oder inhalative Allergene verbunden.
- Das Risiko für die Ausprägung von Neurodermitis, Asthma oder Heuschnupfen wird durch Schutzimpfungen nicht erhöht.
- Das Risiko für schwerere Neurodermitis wird nicht durch Schutzimpfungen erhöht.
- Es gibt Hinweise, dass bessere Durchimpfung mit geringerem Allergie-Risiko assoziiert sein könnte.
- Das Risiko für schwere Begleitsymptome durch impfpräventable Erkrankungen überwiegt bei weitem ein etwaig erhöhtes Allergie-Risiko.
- Auch Kinder mit atopischer Prädisposition sollten möglichst termingerecht und vollständig geimpft werden.

Beugen Schutzimpfungen einer Allergie-Entwicklung vor?

Ist insgesamt kein erhöhtes Risiko für die Allergie-Entwicklung durch Impfungen zu erwarten, so ist insbesondere die BCG-Impfung hinsichtlich eines

Allergie-protectiven Potenzials untersucht worden. Tuberkulose-Exposition, dokumentiert durch eine hohe Prävalenz von Tuberkulin-Starkreagenten, ist bei Schülern in Japan mit niedrigeren Raten allergischer Sensibilisierung, allergischer Erkrankung (atopische Derma-

titis, Asthma, Heuschnupfen) und niedrigerem Titer von pro-allergischen Th2-Typ-Zytokinen gefunden worden [20]. Ganz analog wurde im Maus-Modell gezeigt, dass BCG-Impfung vor Allergenexposition allergische Sensibilisierung, pro-allergische Zytokine und allergische Atemweghyperreagibilität herunter regulieren kann [11]. In einer großen Berliner Querschnittsstudie wurde eine Assoziation von BCG-Impfung und einem um 15 Prozent niedrigeren Asthma-Risiko gefunden, jedoch kein Effekt auf Neurodermitis oder Heuschnupfen [7]. In der Multizentrischen Allergiestudie wurde longitudinal kein signifikanter Effekt auf die Allergieentwicklung beobachtet [6]. Viele andere seitdem veröffentlichte Studien haben die experimentellen Daten mehrheitlich nicht bei Kindern replizieren können [12]. Auch Interventionsstudien bei allergisch erkrankten Patienten haben keinen konsistenten Effekt ergeben.

Fazit

Zusammenfassend legt die derzeit zur Verfügung stehende Datenlage den Schluss nahe, dass im frühen Kindesalter übliche Schutzimpfungen nicht mit einem erhöhten Risiko für allergische Sensibilisierung oder allergische Erkrankung assoziiert sind. Einzelne Studien sind damit im Einklang, dass Impfungen letztlich auf mildere Art nachgeahmte Infektionen sind und so ganz im Sinne der Hygiene-Hypothese zu einer Allergie-Risiko-Absenkung beitragen könnten.

Bei der Kommunikation mit Eltern von zu impfenden Kindern sollte nicht vergessen werden, dass gegenüber manchen Impfungen für viele ernste Komplikationen wie Enzephalitis ein um etliche Log-Stufen höheres Risiko besteht. Deshalb sollte keinem Kind, auch nicht bei familiärer Atopie-Disposition oder früher Neu-

rodermitis, der reguläre Impfschutz vor-enthalten werden.

*PD Dr. med. Christoph Grüber
Klinikum Frankfurt (Oder), Kinderzentrum
Müllroser Chaussee 7
15202 Frankfurt (Oder)
E-Mail: Christoph.Grueber@klinikum
ffo.de*

Literatur

- [1] Alm JS et al. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485–8.
- [2] Berth-Jones J, Arkwright PD, Marasovic D, Savani N, Aldridge CR, Leech SN, Morgan C, Clark SM, Ogilvie S, Chopra S, Harper JI, Smith CH, Rook GA, Friedmann PS. Killed *Mycobacterium vaccae* suspension in children with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1115–21.
- [3] Dannemann A et al. Specific IgE and IgG₄ immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in atopic and nonatopic children during the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 262–7.
- [4] Flöistrup H, Swartz J, Bergström A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, Waser M, Braun-Fahrlander C, Schram-Bijkerk D, Huber M, Zutavern A, von Mutius E, Ublagger E, Riedler J, Michaels KB, Pershagen G; Parsifal Study Group. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 59–66.
- [5] Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O, Forster J, Schuster A, Schramm D, Bauer CP, Hoffmann U, Beschoner J, Wagner P, Bergmann R, Bergmann K, Matricardi PM, Wahn U, Lau S, Keil T. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014 [Epub ahead of print]
- [6] Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U; MAS-90 Study Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001; 107: e36.
- [7] Grüber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 177–81.
- [8] Grüber C, Illi S, Lau S, Nickel R, Forster J, Kamin W, Bauer CP, Wahn V, Wahn U; MAS-90 Study Group. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003; 111: e282–8.
- [9] Grüber C, Warner J, Hill D, Bauchau V; EPAAC Study Group. Early atopic disease and early childhood immunization – is there a link? *Allergy* 2008; 63: 1464–72.
- [10] Heininger U. An internet-based survey on parental attitudes towards immunization. *Vaccine* 2006; 24: 6351–5.
- [11] Herz U, Gerhold K, Grüber C, Braun A, Wahn U, Renz H, Paul K. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 867–74.
- [12] Matricardi PM, Yazdanbakhsh M. Mycobacteria and atopy, 6 years later: a fascinating, still unfinished, business. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 717–20.
- [13] Nagel G, Weinmayr G, Flohr C, Kleiner A, Strachan DP; ISAAC Phase Two Study Group. Association of pertussis and measles infections and immunizations with asthma and allergic sensitization in ISAAC Phase Two. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 737–46.
- [14] Nilsson L et al. Pertussis IgE and atopic disease. *Allergy* 1998; 53: 1195–1201.
- [15] Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. Allergic disease at the age of 7 years after pertussis vaccination in infancy: results from the follow-up of a randomized controlled trial of 3 vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 1184–9.
- [16] Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 734–8.
- [17] Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994; 272: 592–3.
- [18] Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGs). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50: 701–10.
- [19] Schmitz R, Poethko-Müller C, Reiter S, Schlaud M. Vaccination status and health in children and adolescents: findings of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGs). *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 99–104.
- [20] Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77–9.