

KURZE DARSTELLUNG EIGENER ARBEITEN

1 Fördern Schutzimpfungen die Atopieentwicklung im Kindesalter?

- 1.1 **Grüber C**, Illi S, Lau S, Nickel R, Forster J, Kamin W, Bauer C-P, Wahn V, Wahn U and the MAS-90 Study Group. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003; 111: e282-8.

Ein Zusammenhang von Impfungen und der Entwicklung atopischer Erkrankungen wurde vielfach diskutiert. Das Ziel dieser Studie war, den Zusammenhang von Durchimpfungsgrad und allergischer Sensibilisierung bzw. atopischer Erkrankung von Kindern zu untersuchen. Es wurden 943 Kinder einer Atopie-Risiko-angereicherten Geburtskohorte (MAS-90)¹¹⁸ untersucht. Die kumulative Impfdosis war invers assoziiert mit der Prävalenz atopischer Dermatitis im Alter von 6 Monaten, 2, 3 und 5 Jahren, der Prävalenz von Asthma im Alter von 3, 4 und 5 Jahren und der Prävalenz allergischer Sensibilisierung gegen nutritive bzw. inhalative Allergene mit 2 Jahren und bis zum fünften Jahr. Das Atopie-Risiko war dagegen nicht mit dem Durchimpfungsgrad assoziiert. Darüber hinaus wurde bei der Einzelbetrachtung von Impfungen gegen Diphtherie/Tetanus, Pertussis, Masern/Mumps, Röteln, HiB oder Polio (OPV) kein positiver Zusammenhang mit allergischer Sensibilisierung oder atopischer Erkrankung gefunden. Zusammenfassend wurde in dieser Studie kein Hinweis auf einen fördernden Einfluss von Impfungen auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen gefunden. Im Gegenteil scheinen besser durchgeimpfte Kinder besser vor Atopie-Entwicklung in den ersten Lebensjahren geschützt zu sein.

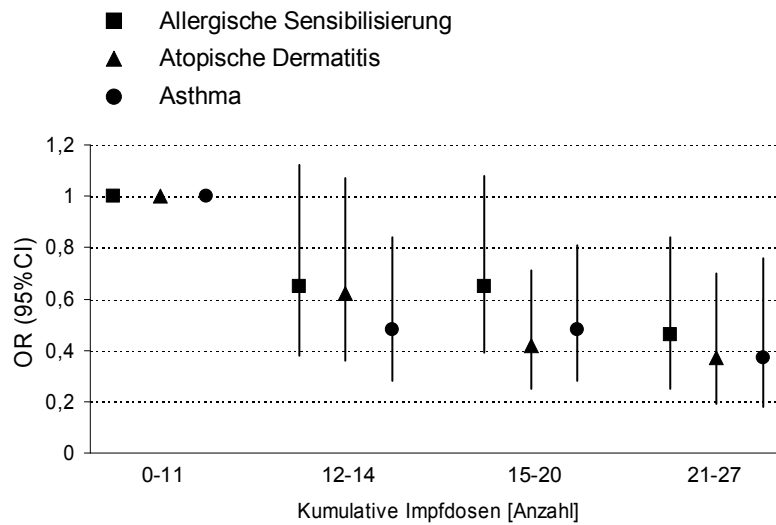


Abbildung 6. Risiko (OR, 95%CI) für allergische Sensibilisierung, atopische Dermatitis und Asthma im Alter von 5 Jahren in Bezug zu kumulativer Impfdosen-Anzahl, adjustiert für hohes Atopie-Risiko bei Geburt und Bildung der Eltern.¹¹⁹

2 Haben Schutzimpfungen Atopie-präventives Potential?

2.1 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.

Epidemiologische Studien legten einen hemmenden Einfluss von mykobakterieller Infektion auf die Atopieentwicklung nahe.^{108,111} Ziel dieser experimentellen Arbeit war die Hypothese zu prüfen, ob eine durch BCG-Impfung induzierte vorbestehende Th1-Immunantwort die Allergen-induzierte allergische Sensibilisierung und Atemwegs-Hyperreagibilität unterdrücken kann. In einem murinen Modell (BALB/c) wurden Individuen BCG-geimpft und mit Ovalbumin (OVA) als Modell-Allergen sensibilisiert und provoziert. BCG-Exposition führte zu verstärkter Sekretion von IFN- γ durch mononukleäre Milzzellen. OVA-Exposition führte zu verstärkter Sekretion von IL-4, OVA-spezifischem IgE und erhöhter Atemwegsreagibilität nach Allergen-Provokation.

BCG-Impfung vor Allergen-Exposition führte zu vermehrter Sekretion von IFN- γ , normalisierter Sekretion von IL-4, verminderter Produktion von OVA-IgE, verminderter Atemwegshyperreagibilität bei Allergen-Provokation und verminderter Einwanderung von Eosinophilen sowie vermindertem IL-4 und IL-5 in der bronchoalveolären Lavage. Zusammenfassend verhinderte BCG-Exposition die allergische Immunantwort und die allergische Atemwegshyperreagibilität in diesem Modell.

Tabelle. Immunglobuline im Serum, eosinophile Granulozyten und Zytokine in der bronchoalveolären Lavage (BAL) und erforderlicher Elektrischer Stimulus, um eine 50% der maximalen Atemwegskontraktion zu erreichen (ES₅₀), nach Exposition von BCG und Ovalbumin (OVA); n.d. = nicht detektierbar.¹⁰⁶

	- BCG - OVA	+ BCG - OVA	- BCG + OVA	+ BCG + OVA
Anti-OVA IgE [EU/mL]	n.d.	n.d.	1047±225	282±36*
Anti-OVA IgG1 [EU/mL]	n.d.	n.d.	2245±695	692±198*
Anti-OVA IgG2a [EU/mL]	n.d.	n.d.	540±142	1007±225*
Eosinophile (BAL)	1±1	1±1	55±19	24±10*
IL-4 (BAL) [pg/mL]	n.d.	n.d.	359±66	184±28*
IL-5 (BAL) [pg/mL]	n.d.	n.d.	347±43	221±42*
IFN- γ (BAL) [pg/mL]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ES ₅₀ [Hz]	3.7±0.4	3.8±0.4	2.2±0.2**	3.3±0.4**

* $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$

2.2 **Grüber C**, Meinlschmidt 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.

Epidemiologische und experimentelle Daten ließen als möglich erscheinen, dass frühe BCG-Impfung Kinder vor Allergieentwicklung schützt. Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob BCG-geimpfte Kinder seltener an atopischen Erkrankungen leiden. Dazu

wurden Daten von 38 808 Kindern im Alter von etwa 6 Jahren aus der ersten Schuleingangs-Untersuchung mit gleichem Instrumentarium für den früheren West- und Ost-Teil Berlins analysiert. Die BCG-Impfung war häufiger im Osten als im Westen (94.2% vs. 16.5%) und häufiger bei Migranten-Kindern als bei deutschstämmigen Kindern (25.2% vs. 13.2%). Die adjustierte OR (95%CI) für Asthma war 0.85 (0.71 – 1.00) bei BCG-Geimpften (Referenz Nichtgeimpfte), für atopische Dermatitis oder Heuschnupfen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Nebenbefundlich litten Migranten-Kinder deutlich seltener an atopischer Dermatitis (OR 0.35, 95%CI 0.30 – 0.42), Asthma (OR 0.58, 95%CI 0.48 – 0.70) und Heuschnupfen (OR 0.72, 95%CI 0.54 – 0.92). Dieser Zusammenhang ist inzwischen weiter untersucht worden.¹²⁰ Zusammenfassend konnte in dieser großen epidemiologischen Studie nur ein schwacher protektiver Zusammenhang von BCG-Impfung und Asthma nachgewiesen werden (Reduktion um 15%).

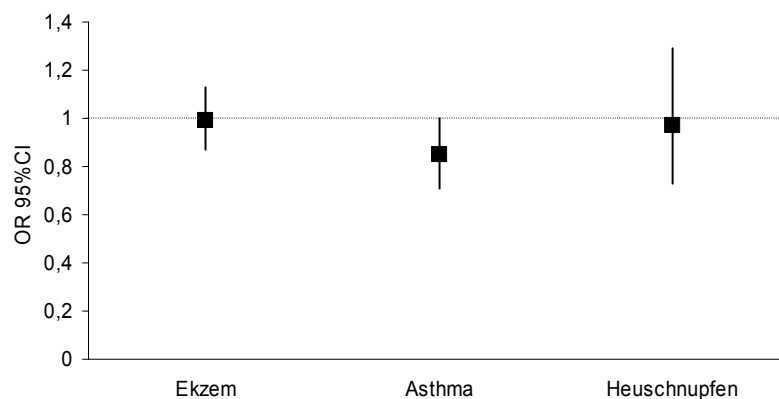


Abbildung 7. BCG-Impfung und Risiko für atopische Erkrankung bei Berliner Vorschulkindern. BCG-geimpft N=20383, Nichtgeimpft N=18425. Referenz: Nichtgeimpfte Kinder. Daten adjustiert für Ethnizität, Wohnbezirk, Alter, Geschlecht, Anzahl der Kinder im Haushalt, Unterbringung im Kindergarten.¹²¹

2.3 **Grüber C**, Kulig M, Bergmann RL, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U, and the 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 1-7

Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Wahn U. BCG vaccination and prevention of allergic disease. *Pediatrics* 2002; 109: 345-7.

Mykobakterien induzieren eine präferentielle Immunantwort vom Th1-Typ und kommen deshalb als Antagonist für die Entwicklung Th2-abhängiger atopischer Erkrankungen in Betracht. In dieser Studie untersuchten wir den natürlichen Verlauf von IgE-Antworten und atopischen Erkrankungen bei BCG-geimpften und Nichtgeimpften Kindern. Aus einer Atopie-Risiko-angereicherten Geburtskohorte (MAS-90)¹¹⁸ wurden 704 Kinder longitudinal untersucht und mit 7 Jahren ein Tuberkulintest durchgeführt. In den ersten beiden Lebensjahren waren atopische Dermatitis und Asthma tendenziell seltener unter BCG-Geimpften als unter Nichtgeimpften, später im Leben und für Heuschnupfen wurde jedoch kein solcher Trend gefunden. Der Anteil von Kindern, der nicht von atopischer Erkrankung betroffen war, war tendenziell geringer in der BCG-geimpften Subpopulation, aber mit zunehmendem Alter schwanden die Unterschiede. Wenn nach dem Alter bei BCG-Impfung stratifiziert wurde (1. Lebenswoche oder später), wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von allergischer Sensibilisierung oder atopischer Erkrankung gefunden. Die Tuberkulin-Hauttest-Reaktion korrelierte nicht mit dem Gesamt-Serum-IgE, allergischer Sensibilisierung oder atopischer Erkrankung. Zusammenfassend stützen die Ergebnisse dieser Studie nicht die Hypothese, dass frühe BCG-Impfung nachhaltig vor der Entwicklung allergischer Erkrankung schützt. Nebenbefundlich scheint bei atopischen Kindern die Th1-abhängige Fähigkeit, im Tuberkulin-Hauttest zu reagieren, nicht beeinträchtigt zu sein.

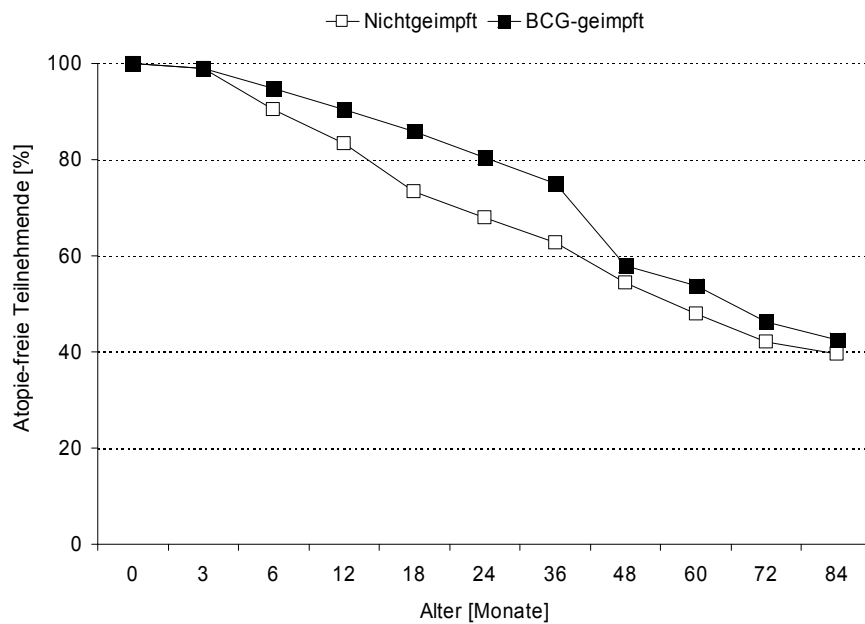


Abbildung 8. Kumulativer Anteil von 92 BCG-geimpften und 682 nichtgeimpften Kindern, die bis zum Alter von 7 Jahre Atopie-frei blieben ($P=0.343$).¹²²

2.4 **Grüber C**, Lau S, Dannemann A, Sommerfeld C, Wahn U, Aalberse R. Downregulation of IgE and IgG4 antibodies to tetanus toxoid and diphtheria toxoid by covaccination with cellular *Bordetella pertussis* vaccine. *J Immunology* 2001; 167: 2411-7.

Impfantigene induzieren eine spezifische IgE-Antwort.^{89,112} Pertussis-Toxin ist im murinen Modell ein effektives Adjuvans für die IgE-Formation gegen gleichzeitig angebotene Antigene.⁷⁶ In dieser Studie untersuchten wir, ob bei Kindern ganzzelluläre Pertussis-Impfung einen Einfluss auf die Produktion von IgE gegen Diphtherie- und Tetanus-Impfantigene hat.

Dafür analysierten wir IgE, IgG4 und IgG gegen D und T in Seren von 103 DTPw-geimpften und 319 DT-geimpften Kindern aus der MAS-90 Geburtskohorte im Alter von 2 Jahren. In Seren Pertussis-kovakzinierten Kinder war signifikant seltener IgE und IgG4 gegen D und T nachweisbar als in Seren von nur DT-geimpften Kindern. Die Suppression war von der Zahl der DT-Dosen, die mit Pertussis-Vakzine gegeben wurden, abhängig. Dagegen war die Produktion von IgE gegen nutritive oder

inhalative Allergene nicht supprimiert und die Produktion von Impfantigen-spezifischem IgG war unbeeinflusst. Auch das Risiko für atopische Dermatitis oder Asthma war ähnlich für Kinder mit und ohne Pertussis-Impfung. BCG-Impfungen in der Neonatalperiode hatten keinen Einfluss auf die Produktion von IgE- und IgG4 gegen D und T. Zusammengefasst wurde entgegen der ursprünglichen Erwartung mit ganzzellulärer Pertussis-Impfung eine Hemmung der Produktion von IgE und IgG4 (nicht IgG) gegen kovakzinierte Impfantigene erreicht. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Kindern während einer Antigen-Exposition die IgE- bzw. IgG4-Antwort durch die Gegenwart mikrobieller Produkte herunterreguliert werden kann.

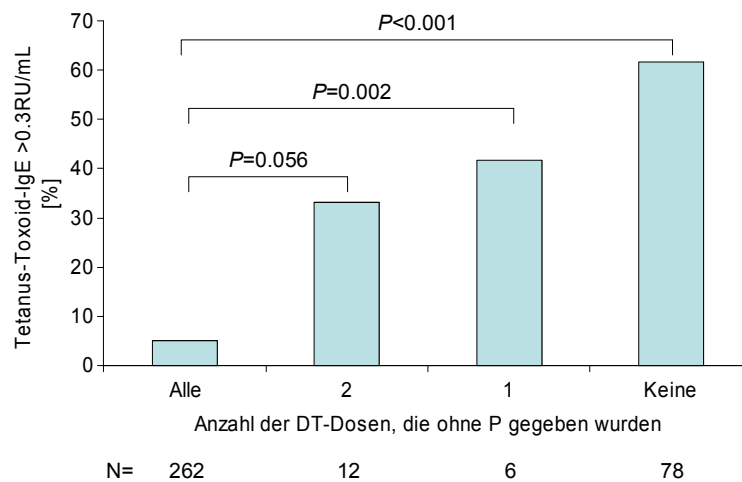


Abbildung 9. Anteil T-IgE-RAST-positiver Seren von 2-jährigen Kindern nach 3 oder 4 DT-Impfungen in Bezug auf die Impfdosen, die ohne ganzzelluläre Pertussis-Impfung gegeben wurden.¹²³

2.5 **Grüber C**, Gerhold K, von Stuckrad SL, Avagyan A, Quarcoo D, Ahrens B, Wahn U, Hamelmann E. Common vaccine antigens inhibit allergen-induced sensitization and airway hyperresponsiveness in a murine model. *Allergy* 2006; 61: 820-7.

Kovakzinierung mit ganzzellulärem Pertussis-Impfstoff (Pw) reguliert die allergische Sensibilisierung gegen Diphtherie- und Tetanus-Antigene (DT) von Kindern

herunter.¹²³ In einem experimentellen Modell prüften wir das Konzept, durch Impfung mit DT-Antigenen mit simultan-präventiver Gabe von Pw nachfolgende Allergen-induzierte Immun- und Entzündungsantwort herunterzuregulieren. Im murinen Modell (BALB/c) wurden Impfungen mit DT mit oder ohne Pw vor systemischer allergischer Sensibilisierung und inhalativer Allergen-Provokation mit Ovalbumin (OVA) als Modell-Allergen verabreicht. Systemische Sensibilisierung und Atemwegs-Provokation führte zu Produktion von OVA-IgE, präferentieller Sekretion von Th2-Typ-Zytokinen, Atemwegsentzündung und *in vivo*-Atemwegs-Hyperreagibilität. Impfung mit DT vor Sensibilisierung regulierte die IgE-Produktion und eosinophile Atemwegsentzündung herunter. Kovakzinierung mit Pw hemmte die allergische Sensibilisierung, Atemwegsentzündung und Entwicklung von *in vivo*-Atemwegs-Hyperreagibilität. Die Prävention war auf eine Allergen-spezifische und allgemeine Verschiebung von einer überwiegenden Th2-Typ-Immunantwort zu einer überwiegenden Th1-Typ-Immunantwort zurückzuführen. Zusammengefasst kann Impfung mit DT allein oder in Kombination mit Pw vor allergischer Sensibilisierung eine allergen-induzierte Th2-Typ-Immunantwort verhindern. Dies eröffnet die Perspektive, dass Impfantigene die allergische Immunantwort gegen eine breite Zahl von häufigen Allergenen herunterregulieren könnte.

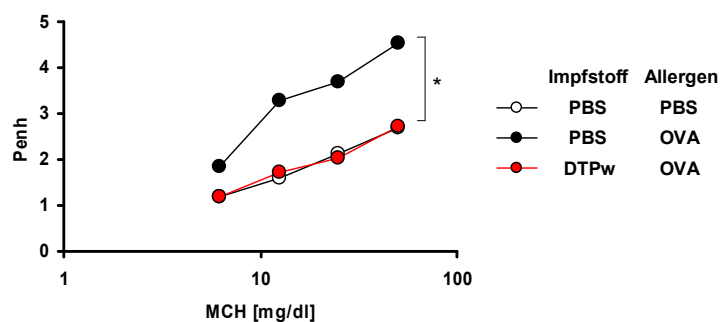


Abbildung 10. Effekte von DTPw-Impfung auf die Entwicklung von erhöhter *in vivo*-Atemwegsreagibilität. Individuen wurden intrakutan mit DTPw vor OVA-

Sensibilisierung geimpft. *In vivo* Atemwegsreagibilität auf ansteigende inhalative Methacholin-Dosen wurde per Ganzkörper-Plethysmographie berechnet. Ergebnisse sind in Penh-Werten für die jeweiligen Methacholin-Konzentrationen ausgedrückt (* $P < 0.05$).¹²⁴