

DISKUSSION

1 Fördern Schutzimpfungen die Atopie-Entwicklung im Kindesalter?

Eltern von Kindern mit erhöhtem Atopie-Risiko sehen häufig Schutzimpfungen im frühen Kindesalter mit Sorge entgegen. Neben der Sorge vor seltenen allergischen Reaktionen auf die Impfantigene oder Beimengungen im Impfstoffpräparat selbst¹²⁵ bewegt sie die Sorge, dass die Impfungen die Atopie-Entwicklung ihres Kindes begünstigen könnte.⁶⁹ Impfbesorgnisse können wiederum zu verzögerter oder unvollständiger Durchimpfung ihres Kindes beitragen.⁶⁸ Einige Berichte über eine mögliche Assoziation von Impfungen und atopischer Erkrankung haben dieser Furcht Auftrieb gegeben.

Zusätzlich ist in der Fachwelt der Prävalenz-Anstieg atopischer Erkrankungen in vielen industrialisierten Ländern mit verbesserten Hygiene-Bedingungen in Verbindung gebracht worden. Es wird angenommen, dass die verminderte Auseinandersetzung des Immunsystems mit mikrobiellen Stimuli die Reifung des fetalen Th2-orientierten Immunsystems zum mehr Th1-orientierten Immunsystem des Schulkindes verzögert und die Kinder so anfälliger für die Entwicklung Th2-abhängiger atopischer Erkrankungen werden. In diesem Zusammenhang sind Schutzimpfungen im frühen Kindesalter als die Atopie-Entwicklung begünstigend eingeschätzt worden, entweder direkt über die Zufuhr von Substanzen, die eine Immunantwort vom Th2-Typ induzieren¹²⁵, oder indirekt durch die Verhinderung von Infektionen, die sonst eine präferentielle Immunantwort vom Th1-Typ induzieren und so einer Entwicklung Th2 –abhängiger Erkrankung entgegenwirken.^{62,114}

Wie ist die gegenwärtig verfügbare Datenlage bezüglich eines Atopie-fördernden Effekts von Schutzimpfungen in der frühen Kindheit zu beurteilen?

1.1 Allergische Sensibilisierung

Eine IgE-Antwort auf Impfantigene ist häufig in Seren von geimpften Kindern nachweisbar. Etwa 50% der DT-geimpften Kindern haben nach der Grundimmunisierung im Serum messbares IgE gegen die Impfantigene und nach späterer Booster-Impfung ist dies bei mehr als 90% der Impflinge der Fall.^{87,88} Die IgE-Antwort gegen Impfantigene ist ausgeprägter bei Atopikern,^{87,89} die Korrelation

von IgE und protektivem IgG ist jedoch schwach.^{123,126} Ähnlich verhält es sich nach Pertussis-Impfung.⁸⁹ Die IgE-Antwort sollte deshalb als normaler Bestandteil der regulären Impfantwort gewertet werden, wenngleich sie ausgeprägter bei Atopikern ist. Nebenbei sollte bemerkt werden, dass eine IgE-Antwort gegen Impfantigene nicht prädiktiv für eine allergische Nebenwirkung auf die Impfung ist, anders als IgE gegen Beimengungen in Impfstoff-Präparaten wie Antibiotika oder Gelatine.¹²⁷

Im Gegensatz dazu gibt es keine überzeugende Evidenz dafür, dass die üblichen Schutzimpfungen IgE-Produktion gegen nutritive oder inhalative Allergene fördern. Longitudinal erhobene Daten von Kindern einer schwedischen kontrollierten Pertussis-Impfstudie und der deutschen Geburtskohorte (MAS-90) zeigen keine erhöhten Sensibilisierungsraten nach Pertussis-Impfung.^{93,95,123,128} Auch nach anderen Impfungen sehen wir keine erhöhten Sensibilisierungsraten gegen andere Allergene in der MAS-90-Studie.^{119,123} Im Gegenteil, in MAS-90 war bessere Durchimpfung Dosis-abhängig mit einer transienten Risiko-Reduktion für allergische Sensibilisierung gegen Allergene bis zum 5. Lebensjahr assoziiert (OR 0.46, 95%CI 0.25-0.84).¹¹⁹ Dagegen legten zwei Querschnittsstudien eine Förderung von allergischer Sensibilisierung durch Impfung über die Verhinderung von Infektionen nahe. Schüler einer schwedischen anthroposophischen Schule, die wahrscheinlich mit einem traditionellerem Lebensstil einschließlich Diät und Gesundheitspflege aufwuchsen, waren seltener MMR-geimpft als Kinder von Staatsschulen (18% vs. 93%) und seltener allergisch sensibilisiert (24% vs. 34%), aber eine Anamnese von Maserninfektion war häufiger (61% vs. 1%).⁸² Wegen der Vielzahl der unterschiedlichen Einflussfaktoren erscheint eine Aussage im Hinblick auf die MMR-Impfung auf Basis dieser Studie als problematisch. In Guinea-Bissau waren Überlebende einer verheerenden Masern-Epidemie seltener gegen inhalative Allergene sensibilisiert als Kinder die gegen Masern geimpft wurden (OR 0.19, 95%CI 0.06 – 0.59).¹²⁹ Es ist allerdings nicht klar, inwieweit eine Selektions-Verzerrung durch Verlust von Kindern mit weniger effizienter Th1-Immunantwort auf die Masern-Infektion die Ergebnisse getrübt hat.

Zusammengefasst ist eine Förderung von allergischer Sensibilisierung durch übliche Schutzimpfungen wenig wahrscheinlich, ein Teil der Evidenz weist sogar einen protektiven Effekt nahe.

1.2 Atopische Dermatitis

Atopische Dermatitis ist in vielen Fällen die früheste klinische Manifestation des „Atopischen Marschs“. Eltern berichten häufig, dass die atopische Dermatitis während oder nach der Grundimmunisierung begonnen habe, aber dies würde mit Rücksicht auf die Spitzen-Inzidenz der Erkrankung in diesem Lebensalter allgemein erwartet werden. Von einer longitudinalen Studie mit 9744 Kindern, von Geburt an bis zum Alter von 3-15 Jahren untersucht, wurde eine nahezu zweifache Inzidenz-Ratio von MMR-Geimpften gegenüber nichtgeimpften Kindern berichtet; die Inzidenz-Ratio für Masern-Erkrankte war allerdings vergleichbar.¹¹³ In der schwedischen Pertussis-Impfstudie wurde kein fördernder Effekt gefunden.^{93,95} In der deutschen Geburtskohorte hatten Masern-Mumps-geimpfte Kinder mit einer für atopische Erkrankung positiven Familienanamnese ein geringeres Risiko bis zum Alter von 5 Jahren atopische Dermatitis zu entwickeln (OR 0.50, 95%CI 0.29 – 0.86) und allgemein wurde eine inverse Assoziation von besserer Durchimpfung und atopischer Dermatitis beobachtet.¹¹⁹ In einer großen internationalen Querschnittsstudie mit mehr als 100.000 Kindern (ISAAC) wurde eine schwach negative Assoziation von atopischer Dermatitis und besserer DTP- oder Masern-Durchimpfung gefunden.¹³⁰

Zusammengefasst spricht wenig für eine Förderung der Inzidenz von atopischer Dermatitis durch Schutzimpfung, einige Studien zeigen das Gegenteil. Die Ekzemschwere scheint ebenfalls nicht durch Schutzimpfung ungünstig beeinflusst zu werden, dagegen ist die Haut von exanthemischen Infektionserkrankungen wie Varizellen besonders bedroht.

1.3 Asthma

Einige Querschnittsstudien suggerierten einen möglichen Zusammenhang von Asthma und Impfung. In einer retrospektiven, nicht-randomisierten Studie entwickelten 11% von 243 DTP-geimpften Kindern Asthma, aber nur 2% von nichtgeimpften Kindern.⁹⁶ In Neuseeland entwickelte von 23 nicht gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Polio geimpften Kindern kein Kind Asthma, aber 23% von 1242 geimpften Kindern hatten Asthma-Episoden.⁹⁷ Die schwedische randomisierte Pertussis-Studie zeigte keine Assoziation von Pertussis-Impfung und Asthma.^{93,95} In der ISAAC-Studie ist eine schwache negative Assoziation von Pertussis-Impfung und

Asthma-Symptomen mit regionalen Geburtsjahr-spezifischen Durchimpfungsraten für DTP und Masern gefunden worden.¹³⁰ In der deutschen Geburtskohorte wurde wiederum Dosis-abhängig mit besserer Durchimpfung seltener Asthma beobachtet.¹¹⁹

Zusammengefasst können die longitudinalen Studien nicht den initial durch Querschnittsstudien begründeten Verdacht bestätigen, dass Impfungen die Entwicklung von Asthma fördern.

1.4 Allergische Rhinitis

Die allergische Rhinitis tritt im „allergischen Marsch“ relativ spät auf. In der ISAAC-Studie wurde unter Jugendlichen eine negative Assoziation von allergischer Rhinitis und DTP oder Masern-Impfung gefunden.¹³⁰ In der schwedischen Pertussis-Impfstudie wurde kein Zusammenhang zwischen Impfung und allergischer Rhinitis gefunden, mit Ausnahme einer höheren Prävalenz bei 7-jährigen Kindern, die initial mit einer 2-Komponenten-azellulären Vakzine geimpft wurden und die Booster-Impfung ebenfalls mit azellulärem Impfstoff erhielten im Vergleich mit Kindern, die keine Booster-Impfung erhielten (Relatives Risiko 3.6, 95%CI 1.1 – 12.0).⁹³ In der MAS-90 Kohorte fanden wir keinen Zusammenhang.¹¹⁹

Zusammengefasst gibt es keine überzeugende Evidenz dafür, dass Impfungen die Entwicklung von Heuschnupfen fördern.

2. Können Schutzimpfungen vor Atopie schützen?

Anders als die angeblich Th2-fördernden Impfungen hat die BCG-Impfung Interesse als ein potentieller Antagonist überschießender Immunantwort von Effektor-T-Zellen hervorgerufen. Unsere experimentelle Arbeit hat zeitgleich mit zwei weiteren Arbeiten und einer Vielzahl nachfolgender experimenteller Studien übereinstimmend gezeigt, dass mykobakterielle Präparate allergische Sensibilisierung und Allergen-induzierte Atemwegshyperreagibilität herunterregulieren können.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Von der Beobachtung ausgehend, dass Tuberkulin-Reaktivität von BCG-geimpften Kindern aus einer Region mit hoher mykobakterieller Exposition invers mit Gesamt-IgE, allergischer Sensibilisierung und allergischen Beschwerden assoziiert war,¹¹¹

konnte in einer größeren Serie von eigenen^{121,122} und anderen epidemiologischen Studien, die weitgehend in Regionen mit niedriger Tuberkulose-Inzidenz durchgeführt worden waren, diese inverse Assoziation nicht bestätigt werden oder nur ein marginaler Effekt gegen Asthma belegt werden.^{71,131,132} Die Ergebnisse von Versuchen, mykobakterielle Impfungen als therapeutische Option bei allergischen Erkrankungen zu nutzen, sind bislang uneinheitlich und erfüllen bislang nicht die in sie gesetzten Erwartungen.¹³³⁻¹³⁷ Ergebnisse prospektiver Allergiepräventions-Studien sind bislang nicht veröffentlicht worden. BCG-Impfung von Neugeborenen ist in vielen Ländern mit niedriger Tuberkulose-Inzidenz aufgegeben worden, da die Wirksamkeit gegen tuberkulöse Infektion gering ist und insbesondere bei zellulärem Immundefekt schwere Nebenwirkungen möglich sind. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die Wiedereinführung der BCG-Impfung „durch die Hintertür“ als Maßnahme zur Allergieprävention eindeutig nicht gerechtfertigt.

Als Forschungsgegenstand bleiben Mykobakterien als potentieller Antagonist von Atopieentwicklung interessant. Im murinen Modell wurde kürzlich für *M. vaccae* gezeigt, dass regulatorische T-Zellen induziert werden, die IL-10 und TGF- β sezernieren und nach Transfer die Empfänger vor allergischer Atemwegsentzündung schützen können.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Eigene experimentelle Beobachtungen zeigen, dass Ko-Stimulation von Allergen-stimulierten dendritischen Zellen mit BCG die Sekretion von IL-10 induziert und die allergische Atemwegsentzündung herunterreguliert, gleichzeitig aber eine Atemwegsentzündung vom Th1-Typ induziert wird (unveröffentlichte Daten). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Ansatz, präventiv oder therapeutisch mit mykobakterieller Vakzine die Atopieentwicklung zu hemmen, sich möglicherweise auf schmalem Grat zwischen Wirkung und Nebenwirkung bewegt. Ob es gelingt, mykobakterielle Stämme oder mykobakterielle Einzelkomponenten¹⁴¹ zu identifizieren, die dieses Ziel erreichen können, bleibt zu erforschen. Optimale Route, Dosis und optimaler Zeitpunkt sind ebenfalls zu definieren.¹⁴²

Ein weiteres interessantes bakterielles Antigen ist *Bordetella pertussis*. Untersuchungen bei Kindern mit Pertussis oder mit ganzzellulärer Pertussis-Impfung zeigen, dass *Bordetella pertussis* eine Immunantwort mit Komponente vom Th1-Typ induziert.^{143,144} Wir konnten bei Kindern zeigen, dass Impfung mit bakteriellen

Antigenen wie *Bordetella pertussis* die IgE-Antwort gegen gleichzeitig verabreichte Antigene herunterregulieren kann.¹²³ Möglicherweise ist die Gleichzeitigkeit der Exposition von bakteriellem Antigen und Ziel-Antigen mitentscheidend. Experimentell konnten wir zeigen, dass Pertussis-Impfung auch die Atemwegshyperreagibilität auf ein Modell-Allergen herunterreguliert.¹²⁴ Theoretisch erscheint es als plausibel, gleichzeitig Immunität gegen Infektionserreger und Toleranz gegen Allergene zu erreichen.¹⁴⁵ Im Licht der jüngsten Fortschritte zum Verständnis relativ harmloser Infektionserreger als Adjuvans für die Induktion regulatorischer T-Zellen¹⁴⁶ könnten Pertussis-Impfungen als ein Vehikel und Adjuvans für Allergieprävention bedacht werden, für das man über umfangreiche Sicherheitsdaten bei Kindern verfügt.

3. Synergismus von Infektion und Impfung

Wie können wir die bisherigen Forschungsergebnisse zum Zusammenhang von frühen Impfungen und Atopie im Rahmen der Hygiene-Hypothese verstehen? Routine-Impfungen schützen unsere Kinder effektiv vor potentiell gefährlichen Erkrankungen und führen so zu einer verminderten mikrobiellen Stimulierung des Immunsystems. Mit Rücksicht auf die experimentellen Forschungsergebnisse erscheint als biologisch plausibel, dass Impfungen einen Surrogat-Stimulus für das Immunsystem darstellen. Ein möglicher Atopie-präventiver Effekt durch bessere Durchimpfung mag für die Entwicklung atopischer Erkrankung bedeutsamer sein als durch die Impfung induzierte Th2-typische Phänomene wie die IgE-Formation gegen Impfantigene.

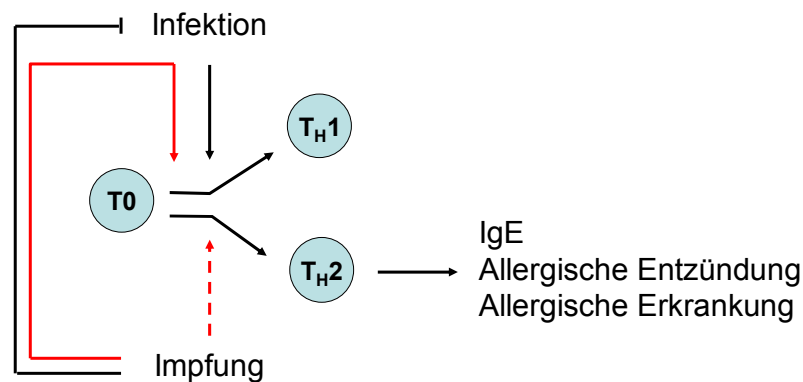


Abbildung 6. Hypothetisches Modell für den Einfluss von Schutzimpfungen auf allergische Erkrankung.¹⁴⁷

4. Empfehlungen für die Praxis

Nutzen und Risiken sind mit allen Immunobiologika verbunden. Keine Impfung ist zu 100% effektiv oder sicher. Impfempfehlungen müssen daher sorgfältig individuellen und gesellschaftlichen Nutzen gegen Aufwand und Risiken balancieren. Die öffentlich empfohlenen Schutzimpfungen sind weitestgehend effektiv und sicher.

Eltern von zu impfenden Kindern sollten dahingehend beruhigt werden, dass eine Förderung der Entwicklung atopischer Erkrankungen durch die üblichen Schutzimpfungen höchst unwahrscheinlich ist. Sie sollten darüber informiert werden, dass mögliche zukünftige atopische Symptome ihres Kindes am ehesten zufällig und nicht kausal mit den Impfungen verknüpft sind. Routine-Schutzimpfungen verhindern effektiv Infektionen, die mit potentiell behindernden und lebensbedrohlichen Risiken behaftet sind. Das Risiko, nicht zu impfen, überwiegt in der Regel bei weitem das sehr fragliche Risiko, durch Impfung atopische Erkrankung zu induzieren. Ferner ist aufgrund der vorhandenen Evidenz unwahrscheinlich, dass atopische Kinder ein generell erhöhtes Risiko haben, auf Impfungen schwer allergisch zu reagieren. Daher sollten Kinder, die für atopische Erkrankungen prädisponiert sind, soweit wie möglich in die bestehenden Impfprogramme aufgenommen werden.¹⁴⁸

Mit sehr wenigen Ausnahmen können alle atopischen Kinder sicher geimpft werden. Wirkliche Ausnahmen mit einem erhöhten Risiko für anaphylaktische Reaktionen stellen Kinder dar, die auf eine Impfung oder eine ihrer Komponenten zuvor anaphylaktisch reagiert haben. Für das Vorgehen in Ausnahmefällen sind ausführliche Vorschläge an anderer Stelle gemacht worden.¹⁴⁹

Ob Impfungen, die spezifisch für die Hemmung der Immunantwort vom Th2-Typ entwickelt werden, sicher und effektiv die Entwicklung atopischer Erkrankungen verhüten, bleibt zu erforschen. Bis dahin sollte effektiver Impfschutz gegen potentiell zu Behinderung oder Lebensbedrohung führende Infektionskrankheiten jedem Kind angeboten werden – ob atopisch oder nicht.