

Aktuelle Empfehlungen und Ausblicke in die Zukunft

Stellenwert von Pre-, Pro- und Synbiotika in der Allergieprävention

Die Prävalenz IgE-vermittelter, allergischer Erkrankungen hat seit den 1960er Jahren stark zugenommen. In den letzten 10 bis 15 Jahren hat sich die Zahl in vielen westlichen Ländern jedoch auf hohem Niveau stabilisiert. Nach wie vor mangelt es neben der Allergen-Immuntherapie an neuen Möglichkeiten einer kausalen Therapie. Deshalb ist das Interesse an effektiven Präventionsmaßnahmen ungebrochen hoch. Auf Einladung von Milupa Österreich diskutierten am 18. Juli 2018 namhafte Experten (siehe linke Seite, Nennung in alphabetischer Reihenfolge) über den aktuellen Stand der Wissenschaft und Strategien einer erfolgversprechenden Allergieprävention. Ein völlig neues synbiotisches Konzept könnte möglicherweise ein vielversprechender Ansatz dafür sein.



© privat

OA Dr. Roland Lanzersdorfer, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz



© Milupa

Dr. Christopher Mayr, Geschäftsführer Milupa Österreich


 © Kardinal Schwarzenberg
Klinikum

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Schwarzach/Pongau



© Scheinast

Karin Spiesz, Abteilung für Ernährungsmedizinische Beratung, Landeskrankenhaus Salzburg, Universitätsklinikum der PMU



© privat

Univ.-Prof. Dr. Zsolt Szépfalusi, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Leitung Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, AKH Wien

Keine Prävalenz ist absolut

Auf die Frage nach der Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Österreich gibt es keine einfache Antwort. „Die Prävalenzdaten hängen sehr von der Definition der allergischen Erkrankung und dem Alter der erfassten Population ab. Auch gilt es zu hinterfragen, wer die Diagnose gestellt hat (Ärzte? Eltern?) und wie die Erhebung durchgeführt wurde. Zudem macht es einen Unterschied, ob Punktprävalenzen oder Lebenszeitprävalenzzahlen dargestellt werden“, erläutert Primarius Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler, Leiter der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Schwarzach.

Häufigkeit von Allergien wird überschätzt

„Aussagekräftige und verlässliche Zahlen von rund 750.000 Kindern aus aller Welt bietet zum Beispiel die ISAAC-Studie [1]. Demnach leiden weltweit altersabhängig 3–30 % der Kinder an Asthma, weitere 1–35 % an Neurodermitis, 2–40 % an Heuschnupfen“, fasst Riedler zusammen. Univ.-Prof. Dr. Zsolt Szépfalusi, Leiter des Bereiches Pädiatrische Pneumologie und Allergologie an der Universitätskinderklinik am AKH Wien ergänzt: „Aus dieser Erhebung ist außerdem erkennbar, dass es in vielen westlichen Ländern in den letzten Jahren keine weitere Zunahme von allergischen Erkrankungen gab. Man könnte sagen, wir befinden uns auf einem

gesättigten Niveau, Entlastung ist aber nicht in Sicht.“ Die Expertin zum Thema Nahrungsmittelallergien, Karin Spiesz von der Abteilung für Ernährungsmedizinische Beratung am Landeskrankenhaus Salzburg, beobachtet

"Verantwortlich für Allergien sind komplexe, multikausale Interaktionen von Genen mit diversen Umweltfaktoren."

in ihrer täglichen Praxis eine Stagnation an Nahrungsmittel-assoziierten Allergien: „Allerdings ist die Diskrepanz zwischen von Eltern vermuteter Lebensmittelallergie und Leitlinien-gerecht diagnostizierten, klinisch relevanten Reaktionen ziemlich groß“, führt Spiesz aus.

Multikausales Geschehen mit starkem Umweltkonnex

Die Frage nach möglichen Ursachen für die anhaltend hohe Prävalenz von allergischen Erkrankungen beschäftigt Wissenschaftler rund um den Globus seit Jahrzehnten. Diese ist jedoch nach wie vor nicht gänzlich geklärt. Riedler: „Was wir mit Gewissheit sagen können, ist, dass Allergien kein monokausales Geschehen sind. Verantwortlich sind komplexe, multikausale Interaktionen von Genen mit diversen Umweltfaktoren. Diese sind letztlich dafür verantwortlich, dass eine Allergie bei einem Kind in Wien ausbrechen würde, nicht

aber bei einem anderen im Lungau – obwohl z. B. grundsätzlich die gleiche genetische Disposition bestünde.“

Allergieprävention beginnt beim Essen

Laut Karin Spiesz stehen Feinstaubbelastung durch Umweltverschmutzung, (Passiv-)Rauchen und ein geändertes Ernährungsverhalten mit Fertigprodukten bzw. Zusatzstoffen und einem ganzjährig fragwürdigen Lebensmittelangebot ursächlich mit Allergien in Zusammenhang. „Leider ist es vielfach schon zu spät für Prävention, wenn die Mutter mit ihrem allergischen Kind zu uns in die Ambulanz kommt. Denn Allergieprävention beginnt in der Schwangerschaft. Umso wichtiger ist es, dass eine werdende Mutter nicht raucht, abwechslungsreich isst und saisonal verfügbare Lebensmittel bevorzugt“, betont Spiesz.

Rauchen als Allergie-Booster

Als Leiter des Bereiches Pneumologie und Allergologie an der Universitätskinderklinik am AKH Wien ist Szépfalusi naturgemäß ein Verfechter des Nichtrauchens: „Es ist erschreckend, dass nach wie vor bis zu 30 % der Schwangeren und Stillenden rauchen. Das ist nicht nur aus allergologischer Sicht bedenklich. Rauchen hat generell einen starken Effekt auf allergieunabhängige Atemwegserkrankungen beim Kind und führt zu einer Veränderung der Lungenfunktion. Bedauerlicherweise ist der Kampf gegen diese gesellschaftsfähige Sucht schwierig und zudem aktuell auch politisch schlecht gesteuert.“

Verlust an immunmodulierenden Substanzen

Für OA Dr. Roland Lanzersdorfer, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz, steht fest: „Die zunehmende Urbanisierung bringt es mit sich, dass Säuglinge und Kleinkinder kaum noch Kontakt zu einem naturbelassenen Umfeld haben.

"Die Mikrobiota spielt eine wesentlich größere Rolle in der Allergieprävention als noch vor einigen Jahren vermutet."

Die dadurch fehlende Bakterienvielfalt führt möglicherweise zu einer unzureichenden frühkindlichen Immunstimulation.“ Riedler ergänzt: „Dieses Phänomen beschreiben wir in der Diversitätshypothese, früher etwas irreführend Hygienehypothese genannt. In unseren Bauernhofstudien konnten wir nachweisen, dass die Diversität von Bakterien und anderen immunmodulierenden Umweltfaktoren, mit denen Kinder in einem sehr frühen Lebensalter in Kontakt kommen, für einen anti-allergischen Effekt verantwortlich sein dürften.“

Sectio erhöht Allergierisiko

In diese Kerbe schlagen auch der Geburtsmodus oder frühe Antibiotikagaben. Kaiserschnitt-Kindern fehlt der frühe Kontakt zu Bakterien der mütterlichen Darm-Mikrobiota während der Geburt. Dies könnte zu einer unzureichenden Ausbildung des Immunsystems in den frühen Lebensjahren und damit zu einem höheren Allergierisiko im Vergleich zu vaginal geborenen Säuglingen beitragen.

Die Mikrobiota im Zentrum der Allergieforschung

Studien der jüngeren Vergangenheit zeigen, dass die Darm-Mikrobiota eine bedeutende Rolle in der Allergieprävention spielt. Alle Schutz- bzw. Risiko-

on als noch vor einigen Jahren vermutet. Jedes Bakterium, mit dem wir im Laufe unseres Lebens eine Symbiose entwickeln, bedeutet eine positive Stimulation des Immunsystems. Umgekehrt führen übertriebene Hygiene, Kaiserschnitt und Antibiotikagabe zu einer nachteiligen Modulation der Mikrobiota und gehen mit einem erhöhten Atopie-Risiko einher.“ Riedler bestätigt: „Wir haben festgestellt, dass auch der Zeitpunkt der Antibiotika-Ga-

"Eine verzögerte Beikost-einführung oder die Elimination potenzieller Allergene wie Fisch oder Ei haben sich als nicht zielführend im Sinne der Allergieprävention erwiesen."

be einen Einfluss auf das Atopie-Risiko hat. Werden Antibiotika vermehrt im ersten Lebensjahr gegeben, erhöht sich das Asthma-Risiko. Perinatale Antibiotikagaben wirken sich in unseren Kohortenstudien eher auf die atopische Dermatitis negativ aus.“

Sanierung der Mikrobiota als Ansatz der Allergieprävention?

Das Wissen über das Darm-Mikrobiom (= Summe aller mikrobiellen Gene) und die Darm-Mikrobiota (= Summe aller Mikroorganismen im Darm) ist heute um ein Vielfaches größer als noch vor 10 Jahren. Die Darmbewohner und ihr Einfluss auf die Gesundheit werden mit neuen Methoden immer besser erforscht. So weiß man heute, dass Muttermilch viele Bakterien enthält und so-

"Ohne Zweifel wird die Modulation der Mikrobiota in der Zukunft der Allergietherapie eine große Rolle spielen. Ob auch in der Prävention kann man noch nicht sagen."

faktoren können letztlich mit dem Bakterienkonvolut im Darm in Zusammenhang gebracht werden. Lanzersdorfer: „Die Mikrobiota spielt eine wesentlich größere Rolle in der Allergiepräventi-

gar die Lunge von Säuglingen nicht keimfrei ist. Wie relevant aber dieses Wissen klinisch ist, lässt sich noch nicht abschätzen.

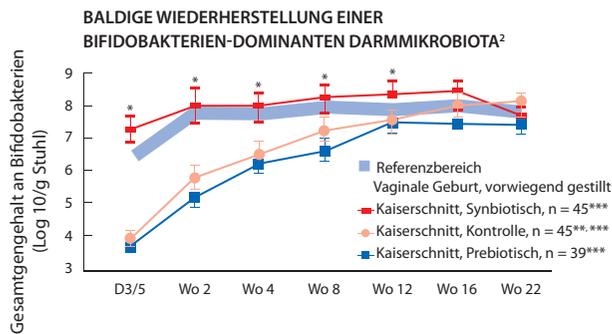
Es sei demnach beim derzeitigen Stand der Forschung schwierig, diese Beobachtungen in der Prävention zu nützen, so der einhellige Tenor der Experten. Denn nicht jedes Kind, das eine Allergie hat, habe auch eine Dysbiose. Es gäbe nicht DIE Mikrobiota des allergiekranken Kindes. Auch sei noch unklar, ob ein Allergiker eine Allergie aufgrund einer anderen Mikrobiota

hat oder ob die veränderte Mikrobiota Folge der Allergie ist. Die Mikrobiota zu verändern bedeute also nicht automatisch, das Allergierisiko zu verringern. Szépfalusi: „Ohne Zweifel wird die Modulation der Mikrobiota in der Zukunft der Allergietherapie eine große Rolle spielen. Ob auch in der Prävention kann man noch nicht sagen.“

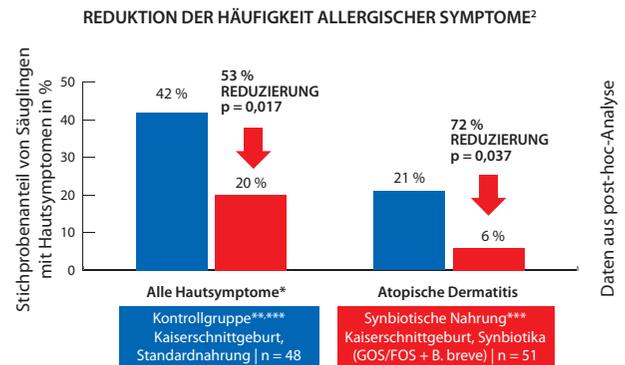
Beikost trainiert das Immunsystem

Um die Mikrobiota sinnvoll zu fördern, führt für Karin Spiesz kein Weg an der richtigen Ernährung vorbei: „Wir empfehlen Stillen mindestens über vier Monate, Beikost unbedingt zwischen der 17. und 26. Lebenswoche einzuführen und den Säugling an eine immer breitere Lebensmittelvielfalt zu gewöhnen.“

Das synbiotische Konzept: 1 + 1 > 2



* p < 0,05 ** Nahrung ohne Pre- und Probiotika *** Nahrung mit intaktem Protein



* Atopische Dermatitis, Ekzem, Kontaktdermatitis, Seborrhoea, Windel- und Hautausschlag
** Nahrung ohne Pre- und Probiotika *** Nahrung mit intaktem Protein

Weder HA-Nahrung alleine, noch Pre- oder Probiotika konnten bislang die in sie gesteckten Erwartungen zufriedenstellend erfüllen. Auch bisherige Kombinationen aus Pre- und Probiotika scheinen nicht ausreichend in der Prävention zu wirken. Um in Zukunft Allergieprävention bei nicht gestillten Säuglingen besser begegnen zu können, geht Milupa künftig mit einem synergistischen Konzept neue Wege. Dr. Christopher Mayr, Geschäftsführer von Milupa Österreich, stellte dieses mitsamt den bisherigen Studienergebnissen vor.

Die neue HA-Nahrung setzt sich wie folgt zusammen:

HA: Die Hydrolysierung der Milch bleibt gemäß aktueller S3-Leitlinie als Basis erhalten.

+ Prebiotika: Zur Förderung der kindlichen Mikrobiota wird auch am prebiotischen Konzept nicht gerüttelt. Die positiven Effekte der patentierten Ballaststoffmischung scGOS/lcFOS (9:1) auf die kindliche Mikrobiota, das Immunsystem und andere Gesundheitseffekte sind in mittlerweile 30 Studien und 55 Publikationen evidenzbasiert belegt.

+ spezielles Probiotikum: Möglicherweise brauchen Kinder mit erhöhtem Allergierisiko noch mehr Immunstimulation. So wird der be-

währten HA-Nahrung mit GOS/FOS zukünftig das aus 400 untersuchten Stämmen ausgewählte *Bifidobacterium breve M-16V* zugesetzt, das natürlicher Weise in der Darm-Mikrobiota von Säuglingen vorkommt [3]. Dieses soll sich mit Unterstützung der GOS/FOS-Mischung besonders gut im Darm ansiedeln und somit die Mikrobiota noch weiter positiv beeinflussen. *B. breve* gilt zu Beginn des Lebens als Hauptstamm unter den Bifidobakterien in Darm- und Muttermilch-Mikrobiota.

Christopher Mayr führt aus: „Mit dieser neuen Generation von HA-Nahrung konnte in einer Studie von Chua [2] bei nicht ausschließlich gestillten Sectio-Säuglingen eine Bifidobakterien-dominante Darm-Mikrobiota erreicht werden, die mit jener von vaginal geborenen, gestillten Säuglingen vergleichbar war. Pathogene Keime wurden reduziert. In einer post-hoc-Analyse war die Häufigkeit der atopischen Dermatitis in der Synbiotika-Gruppe nur halb so hoch wie in der Kontroll-Gruppe (20 % versus 42 %). Daran anknüpfend wird nun in einer groß angelegten, multizentrischen Studie an 2.400 Kindern der tatsächliche Effekt auf die Bifidobakterien-dominante Darm-Mikrobiota (1. Stufe) und die allergische Manifestation mit 12 Monaten (2. Stufe) untersucht. Erste Ergebnisse für Stufe 1 werden Ende 2019/Mitte 2020 bzw. 2021 für Stufe 2 erwartet.“

Das führt letztlich zu einer diversen Mikrobiota. Eine verzögerte Beikostführung oder die Elimination potenzieller Allergene wie Fisch oder Ei hat sich als nicht zielführend im Sinne der Allergieprävention erwiesen.“

Reine HA-Nahrungen überdenken

Die Frage, welche Milchnahrung für nicht gestillte Säuglinge mit Allergierisiko zu empfehlen sei, beantwortet Lanzersdorfer so: „Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Allergieprävention [4] empfehle ich noch eine HA-Nahrung, deren Für und Wider aktuell intensiv diskutiert wird. Neue Erkenntnisse geben Anlass zur Neuinterpretation der Daten. Nur hydrolysierte Nahrung alleine zu geben, bringt möglicherweise nicht den erhofften Erfolg.“

Pre- und Probiotika – Empfehlungen uneinheitlich

Die Gabe von Pre- und Probiotika zur Allergieprävention im Säuglingsalter wird derzeit kontrovers diskutiert. EFSA [5], AWMF [6], EAACI [7], ASCIA [8] und BSACI [9] sehen für einen möglichen allergiepräventiven Effekt von Pre- und Probiotika keine ausreichende Evidenz. Basierend auf dem GRADE-Ansatz schlägt die WAO-Leitlinienkommission die Verwendung von Pre- u. Probiotika zur Allergieprävention für nicht-ausschließlich gestillte (flaschenernährte) Säuglinge vor, jedoch nicht für ausschließlich gestillte Säuglinge. Beide Empfehlungen gelten unter Vorbehalt und basieren auf geringer Evidenzlage [10, 11].

Der Weisheit letzter Schluss steht noch aus

Das österreichische Experten-Quartett ist sich aufgrund der aktuellen Datenlage einig: „Hier sind noch mehr Studien nötig, um eine letztgültige Aus-

„Nur hydrolysierte Nahrung alleine zu geben, bringt möglicherweise nicht den erhofften Erfolg.“

sage treffen zu können.“ Den Grund für diese unterschiedlichen Empfehlungen sieht Riedler in den heterogenen Einschlusskriterien für Studien, die den jeweiligen Metaanalysen zugrunde liegen. Er vermisst z. B. in den WAO-Empfehlungen die sogenannte MIP-Studie. Diese hat gezeigt, dass sich mit einer speziellen GOS/FOS-Mischung Neurodermitis im ersten und zweiten Lebensjahr um die Hälfte reduzieren lässt. „Hierbei handelt es sich um eine große, multizentrische Studie, die weltweit als einzige an Kindern ohne Allergierisiko durchgeführt wurde. Diese Studie hat also wissenschaftlich viel Gewicht“, sagt der Experte.

Allergieprävention mit Zukunft?

Weder HA-Nahrung alleine, noch Pre- oder Probiotika konnten bislang die in sie gesteckten Erwartungen zufriedenstellend erfüllen. Wie schätzen die Experten den von Milupa nun eingeschlagenen Weg ein?

Für Riedler ist der synbiotische Ansatz die logische Konsequenz aus dem momentanen Wissensstand und wahrscheinlich vielversprechender als isolierte HA-Nahrung. „Keine der drei Einzelkomponenten – weder HA-Nahrung, noch Prebiotika, noch Probiotika – konnten die gewünschte Wende bezüglich Allergien bringen. Es könnte also durchaus Sinn machen, die Effekte zu kombinieren und so zu versuchen, das Allergierisiko weiter zu senken. Ob genau B. breve der richtige Keim ist oder ob eventuell eine Mischung sinnvoller wäre, gilt es nachzuweisen.“

Lanzersdorfer ist hingegen vom Single-Strain-Ansatz überzeugt: „Bei der Auswahl geeigneter probiotischer

Stämme ist besondere Sorgfalt erforderlich. Ich plädiere dafür, einen einzelnen, hinsichtlich seiner spezifischen Wirkung gut untersuchten Stamm einzusetzen, anstelle einer Mischung, deren Einzelkomponenten sich womöglich gegenseitig negativ beeinflussen.“

Szépfalusi hält aktuell an den S3-Leitlinien der AWMF, die ganz aktuell auch von der DGKJ bestätigt wurde, fest: „Es gibt kaum einen Bereich, in dem Leitlinien so sinnvoll sind wie in der Allergieprävention. HA-Nahrung gilt darin aktuell als erste Wahl für nicht gestillte Säuglinge mit Allergierisiko. In der AWMF-Leitlinie hat man sich nach sorgfältiger Literaturrecherche darauf geeinigt, das zu empfehlen. Die Evidenz für eine allergiepräventive Wirkung von Pre- und Probiotika war nicht deutlich genug. Möglicherweise kann in der Kombination eine größere Wirkung erzielt werden. Zukünftige allergiepräventive und therapeutische Ansätze sollten die Mikrobiota nicht außer Acht lassen. Die Chua-Studie hat in der Tat ermutigende erste Ergebnisse gebracht. Diese müssen nun – um allgemeine Empfehlungen ableiten zu können – durch weitere Studien bestätigt werden.“

Spiesz weiß aus der Praxis, dass sich Eltern heute gut informieren und sehr viel lesen: „Die Mikrobiota ist in allen Publikationen – egal ob Fach- oder Laienmagazin – ein Thema. Der synbiotische Ansatz ist für mich sehr schlüssig, weil sowohl Pre- als auch Probiotika das Potenzial haben, die Mikrobiota zu modulieren. Ob das tatsächlich gelingt und ob sich dadurch auch das Allergierisiko oder allergische Manifestation beeinflussen lässt, wird nachzuweisen sein.“

Quelle: Milupa Roundtable-Gespräch zum Thema „Stellenwert von Pre-, Pro- und Synbiotika in der Allergieprävention“ im Juli 2018

Impressum

Medieninhaber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: 01/330 24 15-0, Fax: 01/330 24 26, Internet: www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at; Verlagsort: Wien; Herstellungsort: Kienberg, Deutschland; Erscheinungsort: Wien; Druck: F&W Medien, Kienberg, Deutschland; Eigentümer und Copyright-Inhaber: © 2018 Springer-Verlag/Wien. Springer ist Teil von Springer Nature. Mit freundlicher Unterstützung von Milupa GmbH.