Erhöhtes Asthmarisiko bei Adoleszenten: Frühkindliche Sensibilisierung und frühe bronchiale Obstruktion durch Rhinoviren bei Risikokindern sind entscheidend

Susanne Lau

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Campus Virchow, Charité Universitätsmedizin Berlin,
Berlin, Deutschland

Abstract aus Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Gern JE, Lemanske RF Jr: Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:501–507.

Keywords

Rhinovirus · Allergic sensitization · Asthma ·
Respiratory syncytial virus

Summary

Background: Early life rhinovirus (RV) wheezing illnesses and aeroallergen sensitization increase the risk of asthma at school age. Whether these remain risk factors for the persistence of asthma out to adolescence is not established.

Objective: We sought to define the relationships among specific viral illnesses and the type and timing of aeroallergen sensitization with the persistence of asthma into adolescence.

Methods: A total of 217 children were followed prospectively from birth to age 13 years. The etiology and timing of viral wheezing illnesses during the first 3 years of life were assessed along with patterns of allergen sensitization. The associations between viral wheezing illnesses, presence and pattern of aeroallergen sensitization, and asthma diagnosis at age 13 years were evaluated.

Results: When adjusted for all viral etiologies, wheezing with RV (odds ratio = 3.3; 95% CI, 1.5–7.1), but not respiratory syncytial virus (odds ratio = 1.0; 95% CI, 0.4–2.3), was associated with asthma at age 13 years. Age of aeroallergen sensitization also influenced asthma risk; 65% of children sensitized by age 1 year had asthma at age 13 years, compared with 40% of children not sensitized at age 1 year but sensitized by age 5 years, and 17% of children not sensitized at age 5 years. Early life aeroallergen sensitization and RV wheezing had additive effects on asthma risk at adolescence.

Conclusions: In a high-risk birth cohort, the persistence of asthma at age 13 years was most strongly associated with outpatient wheezing illnesses with RV and aeroallergen sensitization in early life.

© 2016 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Elsevier Inc.
All rights reserved.

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. In Deutschland beträgt die Prävalenz für Schulkinder ca. 5–6%. Die bisher bekannten wichtigsten Risikofaktoren sind die elterliche Erkrankung an Asthma bronchiale und Atopie. Hinsichtlich des Risikos früherer Virus-assoziiierter Erkrankungen der unteren Atemwege (Bronchiolitis, obstruktive Bronchitis) gibt es in der Literatur Hinweise, dass z.B. eine frühe Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) das Risiko eines späteren Asthma bronchiale, aber auch einer spezifischen IgE-Antwort erhöht. Auch berichten viele Studien, dass es sich bei dem «multiple-trigger wheeze», also sowohl vielen Infekt-assoziierten obstruktiven respiratorischen Beschwerden im frühen Kindesalter als auch Allergien, um einen besonders schwer betroffenen Phänotyp handelt mit eher subnormaler Lungenfunktionsentwicklung. Letztendlich haben viele Geburtskohortenstudien zwar prospektiv sowohl die Asthmaprävalenz und Inzidenz als auch Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene erfasst, aber der Zusammenhang zwischen Virusinfektion, Sensibilisierung und späterem Asthma im zeitlichen Verlauf konnte in vielen Kohorten nicht hinreichend evaluiert werden. Dies stimmt insbesondere für das Rhinovirus, das klar mit den Asthmaexazerbationen im Herbst bei Schulkindern verknüpft ist («back to school asthma»). Rhinoviren vom Typ A und C sind mit schweren Asthmaexazerbationen assoziiert, während Typ B eher wenig pathogen zu sein scheint. Das Besondere an Rhinoviren ist, dass sie an einen Rezeptor auf dem respiratorischen Epithel binden.

In der von Robert Lemanske und Mitarbeitern initiierten prospektiven Geburtskohortenstudie COAST (Childhood Origins of Asthma) konnte gezeigt werden, dass obstruktive Episoden bei Rhinovirus-bedingten Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten 3 Jahren ein klarer Prädiktor eines späteren Asthma bronchiale im Kindesalter ist. Dies ist noch evidenter, wenn der Virusinfektion eine allergische Sensibilisierung in den ersten Lebensjahren vorangeht bzw. wenn bestimmte genetische Varianten im Chromosom 17q21 vorliegen, die eine asthmatische Entzündungsreaktion begünstigen.

Die Analyse der hier vorgestellten Publikation beschäftigt sich nun mit der Frage, ob die frühkindliche Virus-bedingte bronchiale Obstruktion in Assoziation mit früher allergischer Sensibilisierung auch noch im Adoleszentenalter Nachwirkungen zeigt und nachzuweisen ist. In der Tuscon Children Respiratory Group aus den späten 1980er Jahren war der Effekt einer frühkindlichen RSV-Infektion der unteren Atemwege hinsichtlich der Prävalenz von Asthma bronchiale mit 13 Jahren nicht mehr nachweisbar.

Ergebnisse der Studie

259 der 289 im Jahre 2000 in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen konnten prospektiv im Alter von 6 Jahren und 217 im Alter von 13 Jahren untersucht werden. Einschlusskriterium war, dass mindestens ein Elternteil eine allergische Sensibilisierung ge-

gen mindestens ein Inhalationsallergen und ein Asthma bronchiale aufwies. Eine Echtzeit-PCR-Analyse hinsichtlich RSV, Rhinovirus, Influenza A und B, Parainfluenza Typ 1–4, Adenovirus und Enterovirus wurde bei jeder akuten Atemwegserkrankung sowie routinemäßig mit 2, 4, 6, 9 und 12 Monaten aus nasaler Lavage-Flüssigkeit veranlasst. Jährliche Untersuchungen hinsichtlich einer spezifischen Sensibilisierung (spezifisches Serum-IgE) erfolgten in den ersten 3 Lebensjahren auf *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Alternaria alternata* sowie Hunde- und Katzenepithelien. Mit 5, 6, 9, 11 und 13 Jahren wurde zusätzlich auf spezifisches Serum-IgE gegen Pollen (Birke, Gräser) und Küchenschabe bestimmt. Die Diagnose Asthma wurde verteilt gemäß ärztlicher Diagnose bzw. gemäß einem Behandlungsplan, der sowohl kurzwirksame β_2 -Mimetika als auch ggf. den Gebrauch inhalativer Steroide einschloss.

In der multivariaten Analyse erwies sich die Sensibilisierung gegen Aeroallergene im ersten Lebensjahr als stärkster Risikofaktor für Asthma bronchiale mit 6 (OR 4,3; CI 1,6–11,8) und 13 Jahren (OR 6,6; CI 2,1–20,8). Am stärksten war die Assoziation, wenn die Sensibilisierung gegen ein oder mehrere Aeroallergene bereits im ersten Lebensjahr nachweisbar war.

Die am häufigsten nachgewiesenen Viren waren Rhinoviren (48% aller Proben), RSV wurde in 21% der Proben gefunden. Virus-assoziierte pfeifende Atmung in den ersten 3 Lebensjahren erhöhte das Asthmarisiko in Abhängigkeit vom Virus-Typ. Die Assoziation für RSV-Infektionen war nur für das Alter 6, 8 und 11 Jahre nachweisbar, jedoch nicht mehr für den Zeitpunkt 13 Lebensjahre. Rhinovirusinfektionen in den ersten 3 Lebensjahren waren hingegen mit einem erhöhten Risiko für Asthma bronchiale für das Alter 6, 8, 11 und 13 Jahre assoziiert. In einem für andere Virusinfektionen adjustierten Modell ergab sich für die frühkindliche Rhinovirus-assoziierte bronchiale Obstruktion ein longitudinal nachweisbares erhöhtes Risiko für Asthma bronchiale im Adoleszentenalter (OR 3,3; 95% CI 1,5–7,1).

Ein synergistischer Effekt von früher Sensibilisierung und früher obstruktiver Atemwegserkrankung durch Rhinoviren in Hinblick auf Asthma mit 11 und 13 Jahren konnte durch eine Erhöhung der OR auf 7,9 bzw. 14 belegt werden. Die Odds Ratio für Asthma mit 6 Jahren lag bei 45.

Fazit für die Praxis

Häufig wissen wir nicht, welche prognostischen Kriterien wir hinsichtlich der Remission und des Langzeitverlaufs von Asthma bronchiale nehmen sollen, um Eltern sagen zu können, wie lange die allergische Atemwegserkrankung bestehen bleibt. Die COAST-Studie konnte zwei Dinge zeigen: Frühe Sensibilisierung und frühe bronchiale Obstruktion durch Rhinoviren erhöhen bei Risikokindern das Asthmarisiko bis zum Adoleszentenalter erheblich. Für RSV-Infektionen der unteren Atemwege in den ersten drei Lebensjahren war das Risiko nur bis ca. 11 Jahre erhöht, mit 13 Jahren zeigte sich der Effekt nicht mehr. Bei Kindern mit Atopie zeigte sich ein synergistischer Effekt zwischen früher Sensibilisierung und früher

Rhinovirus-Infektion. Es scheint am ehesten so zu sein, dass früh-sensibilisierte Kinder eine erhöhte Suszeptibilität für Rhinovirusinfektionen aufweisen, sodass sich das Risiko für Asthma bronchiale additiv erhöht und dieser Effekt bis in das Adoleszentenalter andauert. Dies scheint dadurch bedingt zu sein, dass atopische Kinder eine verminderte Immunantwort (insbesondere Interferon) auf respiratorische Viren aufweisen.

Das Fazit für die Zukunft ist, dass die Entwicklung von spezifischen Virusvakzinen eine Reduktion der Asthmaprävalenz insbesondere bei atopischen Kindern erzielen könnte. Wissenschaftliche Untersuchungen hinsichtlich der Identifikation von Rhinovirus-Rezeptoren laufen bereits, sie könnten ein therapeutisches Target sein.

Kinder ohne Atopie- und Asthmarisiko wurden in die COAST-Studie nicht eingeschlossen, daher kann man keine populationsbezogenen Aussagen treffen.

Disclosure Statement

Hiermit erkläre ich, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Wissenstransfer bestehen.

Kontaktadresse: Prof. Dr. Susanne Lau, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Campus Virchow, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland, susanne.lau@charite.de