

Nahrungsmittelallergie



Margitta Worm, Berlin

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich freue mich, dass in dieser Ausgabe die aktualisierte S2K-Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien erscheint. Die mit aktueller Literatur überarbeitete Leitlinie enthält viele Kernaussagen in Bezug auf die Diagnostik, die sich im Vergleich zur Vorversion nicht verändert haben. Jedoch gibt es in Hinblick auf die Prävention und Therapie der Nahrungsmittelallergie Neuerungen, die in die neue Leitlinie implementiert wurden. Aus aktuellem Anlass haben wir ein Kapitel zur Impfung hinzugefügt, obgleich die bisher eingesetzten Impfstoffe gegenüber COVID-19 in Bezug auf die Nahrungsmittelallergie keine Relevanz haben.

Zur Prävention einer Nahrungsmittelallergie gibt es zahlreiche neue Daten und auch eine aktuelle Leitlinie auf europäischer Ebene. Aber auch die S3-Leitlinie zur Prävention von allergischen Erkrankungen wird in den nächsten Wochen erscheinen. Neu ist für den Bereich der Nahrungsmittel die frühe Einführung von Hühnerfleisch in verbackener Form sowie unter bestimmten Bedingungen die frühe Konfrontation der Kleinkinder mit Erdnuss. Ein weiterer neuer Aspekt der Leitlinie sind die Therapieempfehlungen. Seit letztem Jahr gibt es in Europa ein zugelassenes Präparat zur oralen Immuntherapie bei schwerer Erdnussallergie für Kinder.

Obleich die Leitlinie umfangreich ist, liefert sie hoffentlich möglichst vielen Kolleg/-innen zahlreiche wichtige Handlungsempfehlungen, die für die Betreuung von nahrungsmittelallergischen Patienten im Alltag relevant sind.

Wir haben die Leitlinie in diesem Heft in Fallvorstellungen und eine Übersichtsarbeit zum Thema Nahrungsmittelallergie einge-

bettet. Die Gruppe von Herrn Prof. Szépfalusi aus Wien stellt einen Fallbericht zum Einsatz von Omalizumab als Therapieoption bei schwerer Erdnussallergie vor. Herr Dr. Lange und S. Gernert berichten über akute FPIES-Reaktionen nach Provokation. Dies ist gerade in der Pädiatrie ein Krankheitsbild, was nicht nur durch einen schweren Verlauf gekennzeichnet sein kann, sondern in den letzten Jahren auch an Häufigkeit zugenommen hat. Frau Grünhagen und Dr. Dölle-Bierke aus meinem Team berichten über die kofaktorabhängige Nahrungsmittelanaphylaxie, die im klinischen Alltag gerade bei erwachsenen Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie eine wichtige Rolle spielt.

Last but not least freut es uns sehr, dass der Altvater der Nahrungsmittelallergie Herr Prof. Wüthrich in einer Übersichtsarbeit Aspekte der Nahrungsmittelallergie über 6 Dekaden zusammengestellt hat.

Insgesamt werden Sie durch die Lektüre des Heftes das Standardvorgehen für die Betreuung von Nahrungsmittelallergiepateinten in Form der Leitlinie lesen können und die Fallvorstellungen werden Ihnen eine aktuelle Übersicht zu praxisrelevanter Themen geben, die uns täglich beschäftigen.

Wir freuen uns sehr darüber, dass die Nahrungsmittelallergie derzeit so innovative Entwicklungen mit sich bringt und somit die Versorgung unserer Patienten verbessert werden kann.

Ich wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre und verbleibe mit herzlichen Grüßen

Margitta Worm, Berlin

Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien

S2k-Leitlinie der DGAKI

M. Worm¹, I. Reese², B. Ballmer-Weber³, K. Beyer⁴, S.C. Bischoff⁵, B. Bohle⁶, K. Brockow⁷, M. Claßen⁸, P.J. Fischer⁹, E. Hamelmann¹⁰, U. Jappe^{11,12}, J. Kleine-Tebbe¹³, L. Klimek¹⁴, B. Koletzko¹⁵, L. Lange¹⁶, S. Lau⁴, U. Lepp¹⁷, V. Mahler¹⁸, K. Nemat¹⁹, M. Raithel²⁰, J. Saloga²¹, C. Schäfer²², S. Schnadt²³, J. Schreiber²⁴, Z. Szépfalusi²⁵, R. Treudler²⁶, M. Wagenmann²⁷, T. Werfel²⁸ und T. Zuberbier²⁹

¹⁻²⁹ Institutsangaben siehe Auflistung am Ende des Artikels

Schlüsselwörter

Nahrungsmittelallergie
– IgE-Diagnostik –
Provokationstestung –
Erährungsberatung –
Therapie

Key words

food allergy –
IgE diagnostics –
provocation testing –
nutritional counseling
– therapy

Erstpublikation in

■■■

Entwicklungsstufe

S2k

AWMF-Leitlinien-Register-Nummer

(061-031)

Fertigstellung

Juni 2021

Gültigkeit

Bis 31. Dezember 2024

ICD-10-Nummern

T78.0, T78.1, L27.2,
L23.6, T78.2

Präambel

Die Leitlinie aus dem Jahre 2015 wurde von den Kapitelautoren nach Literatursuche in PubMed, Metaanalysen, klinischen Studien und anderen wissenschaftlichen Untersuchungen aktualisiert. Die Konsentierung der Überarbeitung erfolgte durch ein interdisziplinäres Expertengremium.

Sie berücksichtigt die methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie [1]. Die DELBI-Kriterien finden Berücksichtigung [2].

Die Empfehlungsstärken der einzelnen Empfehlungen werden in dieser Leitlinie durch standardisierte Formulierungen ausgedrückt (Tab. 1) [3].

1. Epidemiologie und häufigste Auslöser der Nahrungsmittelallergie

M. Worm und U. Jappe

Wie werden Nahrungsmittelallergien nach ihrem Sensibilisierungsweg differen-

ziert? Wie häufig sind Nahrungsmittelallergien? Was sind die Risikofaktoren einer Nahrungsmittelallergie? Wie ist die Prognose einer Nahrungsmittelallergie? Was sind die häufigsten Nahrungsmittelallergien?

Klassifikation

Immunglobulin-E(IgE)-vermittelte Nahrungsmittelallergien werden in primäre und sekundäre Nahrungsmittelallergien eingeteilt, die unterschiedlich schwer verlaufen können.

- Primäre Nahrungsmittelallergien entstehen primär (am ehesten) in Folge gastrointestinaler Sensibilisierungen auf vorwiegend stabile Nahrungsmittelallergene (Glyko-/Lipoproteine).
- Eine sekundäre Nahrungsmittelallergie entsteht infolge einer Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen (z. B. Pollenallergenen) mit anschließenden Reaktionen (sog. Kreuzallergien) auf strukturverwandte, häufig instabile Allergene in (pflanzlichen) Lebensmitteln.

Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien ist regional unterschiedlich und in einigen Ländern in den letzten Jahren angestiegen. So hat sich die Häufigkeit der Erdnuss- und Baumnussallergie in den letzten

Zitierweise: Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, Brockow K, Fischer PJ, Hamelmann E, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lau S, Lepp U, Mahler V, Nemat K, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, Schnadt S, Schreiber J, Szépfalusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Werfel T, Zuberbier T. ■■■Update of the guideline on the management of IgE-mediated food allergies – S2k-Guideline of the DGAKI■■■. Allergologie select. ■■■. ■■■ ■■■. DOI: xxx

Konsenterte Aussagen	
Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie ist altersabhängig. Eine Studie zur Prävalenz der Nahrungsmittelallergie in Deutschland zeigt eine Häufigkeit von 4,2% bei Kindern und 3,7% bei Erwachsenen.	starker Konsens
Bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie gibt es primäre (vorwiegend frühkindliche) und sekundäre (vorwiegend pollenassozierte) Allergien, die in ihrer Schwere unterschiedlich verlaufen.	Konsens
Eine Nahrungsmittelallergie kann die Lebensqualität stark einschränken und in seltenen Fällen tödlich verlaufen.	Konsens

Abkürzungen

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
AGATE	Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation
ASS	Acetylsalicylsäure
BAT	Basophilenaktivierungstest
BK	Berufskrankheit
CCD	Cross-reactive carbohydrate determinants, kreuzreaktive Kohlenhydratseitenketten
CSACI	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology
DBPCFC	Double-blind placebo-controlled food challenge, doppelblind placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation
DGES	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EGID	Eosinophilic gastrointestinal disorders, eosinophilenassozierte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
FDA	Food and drug administration
FPIES	Food protein-induced enterocolitis syndrome, nahrungspoteininduziertes Enterokolitissyndrom
GIT	Gastrointestinaltrakt
HMO	Humane Milcholigosaccharide
HMW	High molecular weight
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
GÖR	Gastroösophagealer Reflux
KI	Konfidenzintervall
KU	Kontakturtikaria
LCPUFA	Long-chain polyunsaturated fatty acids, langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren
LJ	Lebensjahr
LMIV	Lebensmittelinformationsverordnung
LoQ	Limit of quantification, Quantifizierungsgrenze
LTP	Lipidtransferprotein
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
NPV	Negative predictive value, negativer prädiktiver Wert
NSAID	Nichtsteroidale Entzündungshemmer
nsLTP	Non-specific lipid transfer protein, nichtspezifisches Lipidtransferprotein
OAS	Orale Allergiesymptome
OIT	Orale Immuntherapie
PKD	Proteinkontaktdermatitis
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPV	Positive predictive value, positiver prädiktiver Wert
PR-10	Pathogenesis-related protein family 10
SCIT	Subcutaneous immunotherapy, subkutane Immuntherapie
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Sublingual immunotherapy, sublinguale Immuntherapie
WDEIA	Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis

Jahrzehnten in den USA verdreifacht [4]. Aktuelle Daten einer europäischen Prävalenzstudie, unter Beteiligung der Schweiz, jedoch nicht Deutschland und Österreich, bestätigen frühere Daten zur Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie [5]. Eine Nahrungsmittelallergie führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen und kann in seltenen Fällen tödlich verlaufen [6].

Um die

- Inzidenz,
- Prävalenz,
- aktuellen Entwicklungen,
- potenziellen Risiken sowie
- prognostischen Faktoren

zur Nahrungsmittelallergie in Europa abzuschätzen, wurden Studien von 2000 – 2012 zu dieser Frage in einer Metaanalyse ausgewertet [7]. Die Punktprävalenz von selbst berichteter Nahrungsmittelallergie war bis zu 6-mal höher als bei einer durch Provokationstestung überprüften Nahrungsmittelallergie. Die Prävalenz der primären Nahrungsmittelallergie war grundsätzlich bei Kindern höher als bei Erwachsenen. Die Zunahme der Häufigkeit sekundärer Nahrungsmittelallergien infolge von Kreuzreaktionen mit Inhalationsallergenen ist auch auf ein erhöhtes Bewusstsein und eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen.

Studien zur Epidemiologie von Nahrungsmittelallergien in Deutschland liegen begrenzt vor. Eine Studie von 2004 ergab eine Prävalenz der Nahrungsmittelallergie, gesichert durch doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation, von 3,7% bei Erwachsenen [8] und von 4,2% bei Kindern [9]. Eine Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DGES), durchgeführt im Zeitraum 2008 – 2012, ergab eine Lebenszeitprävalenz der Nahrungsmittelallergie von 6,4% bei Frauen und 2,9% bei Männern sowie für die Gesamtkohorte der Erwachsenen von 4,7% (95%-Konfidenzintervall 4,1 – 5,4) [10].

Tab. 1. Empfehlungsstärken.

Empfehlungsstärke	Syntax
Starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

Einflussfaktoren für die Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie

Die Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie wird durch verschiedene Variablen beeinflusst:

- Alter und Geschlecht,
- familiäre Atopieanamnese,
- Wohnort/geografische Lage,
- Ernährungsgewohnheiten,
- Vorhandensein anderer allergischer Erkrankungen.

Geografisch betrachtet ist die Prävalenz bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen in Nord-West-Europa am höchsten. Eine geringere Häufigkeit der selbst berichteten und bestätigten Nahrungsmittelallergie wurde in Südeuropa gefunden. Allerdings sollten Daten zur Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie aufgrund der Heterogenität der Studien bezüglich methodischer oder diagnostischer Unterschiede innerhalb einer und zwischen (unterschiedlichen) geografischen Region(en) Europas vorsichtig interpretiert werden.

Die Häufigkeit einer Nahrungsmittelallergie ist aus verschiedenen Gründen schwer zu ermitteln:

- Vorhandensein von Augmentationsfaktoren (Faktoren, die das Auftreten von Symptomen einer Nahrungsmittelallergie begünstigen),
- mangelhafte Reproduzierbarkeit von glaubhaft beschriebenen Symptomen,
- Relevanz versteckter Allergene bzw. neuartiger Lebensmittel („novel food“),
- Berücksichtigung individueller Sensibilisierungsprofile,
- natürliche Toleranzentwicklung

Prognose

Daten zum Verlauf der Nahrungsmittelallergie zeigen, dass die frühkindliche Milcheiweißallergie eine gute Prognose bezüglich einer spontanen Toleranzentwicklung hat, während eher Erdnuss- und Baumnussallergien bis in das Erwachsenenalter persistieren können. Weitere Studien sind notwendig, um die Langzeitprognose einer Nahrungsmittelallergie zukünftig besser zu definieren.

Eine Nahrungsmittelallergie kann in sehr seltenen Fällen tödlich verlaufen. Dies betrifft vor allem Kinder und Jugendliche mit Erdnuss- und Baumnuss-, aber auch Milcheiweißallergie [11, 12].

Hauptauslöser der Nahrungsmittelallergie je nach Lebensalter

Die häufigsten Auslöser einer Nahrungsmittelallergie sind bei Kindern und Jugendlichen Milch- und Hühnereiweiß, Soja, Weizen, Erdnuss und Baumnüsse, bei Erwachsenen pollenassoziierte Nahrungsmittelallergenquellen (Apfel und anderes Kern- und Steinobst inkl. Hartschalenobst, s. auch Tab. 7), Gemüse (Sellerie, Möhre) sowie Krusten- und Schalentiere und Weizen. Das Profil von Nahrungsmittelallergenen als Auslöser schwerer allergischer Reaktionen ist exemplarisch in Abbildung 1 dargestellt.

2. Prävention der Nahrungsmittelallergie

K. Beyer und I. Reese

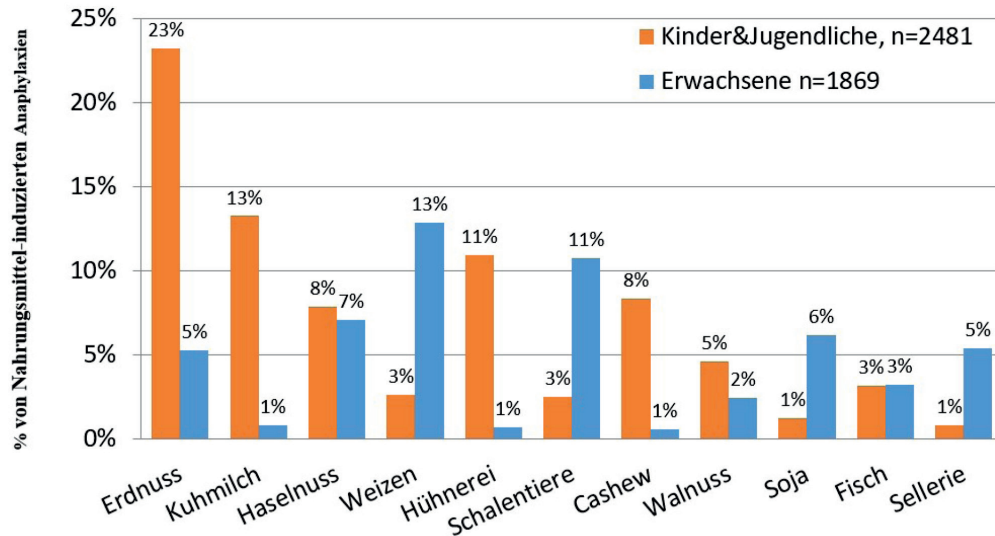
Mit welchen Maßnahmen kann das Entstehen einer Nahrungsmittelallergie beeinflusst bzw. verringert werden?

Primärprävention hat zum Ziel, das Risiko für das Auftreten von allergischen Sensibilisierungen und allergischen Erkrankungen zu vermindern. Dazu werden entweder ursächliche oder prädisponierende Faktoren verändert oder die Toleranz des Einzelnen erhöht. Bei der Prävention allergischer Erkrankungen betreffen einige wenige Empfehlungen ausschließlich Risikopersonen, bei denen Vater, Mutter und/oder Geschwister bereits von einer allergischen Erkrankung betroffen sind. Die meisten Empfehlungen gelten genauso für Nichtrisikopersonen.

Die deutschsprachige S3-Leitlinie [13] zur Allergieprävention wird zurzeit aktualisiert. In der systematischen Literatur-Suche für diese Leitlinie wurden alle allergischen Erkrankungen und nicht explizit die Nahrungsmittelallergie berücksichtigt. Da inzwischen auch die Verhinderung von Nahrungsmittelallergien im Fokus der präventiven Ansätze steht, wurden für die aktuelle Überarbeitung dieser Leitlinie die Ergebnisse eines systematischen Reviews der EAACI berücksichtigt, die die Grundlage für die aktuellen europäischen Empfehlungen bildet [14].

Eine Gegenüberstellung der deutschen und europäischen Empfehlungen findet sich

Abb. 1. Die häufigsten Auslöser Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxien. Anaphylaxie-Register; Stand März 2019; Gesamt Nahrungsmittel-induzierte Anaphylaxie n = 4350 (n = 2481, Kinder und Jugendliche 0 – 17 Jahre, n = 1869, Erwachsene ab 18 Jahre).



in Tabelle 2 im Anhang. Die deutschsprachigen Empfehlungen, die zur Prävention der Nahrungsmittelallergie konsentiert wurden, berücksichtigen auch die Prävention anderer allergischer Erkrankungen, während, die Europäischen Empfehlungen der EAACI ausschließlich auf die Prävention von Nahrungsmittelallergien bei Säuglingen und Kleinkindern fokussiert.

An dieser Stelle werden nur die konsentierten Empfehlungen zur gezielten Einführung von potenten Nahrungsmittelallergien dargestellt und erläutert. Ausreichend Evidenzlage besteht für die Lebensmittel Hühnerei und Erdnuss.

Hühnerei

Hinsichtlich Hühnerei konnten günstige Effekte durch die frühe Einführung von gekochtem Hühnerei [15] bzw. hoherhittem

Eipulver [16] gezeigt werden, während die Gabe von pasteurisiertem Vollei mit dem Risiko anaphylaktischer Reaktionen verbunden war [17, 18], aber keinen Vorteil für die Interventionsgruppe zeigte [17, 18, 19]. Da davon ausgegangen wird, dass verbackenes Hühnerei einen ähnlichen Effekt wie hartgekochtes Hühnerei oder hoherhittem Eipulver hat, wird die Einführung und regelmäßige Gabe von durcherhittem Ei (verbacken, hartgekocht) mit der Beikost empfohlen. Dazu zählen unter anderem ausreichend durchgebackene eihaltige Backwaren (wie Hartkekse, Brot- und Brötchenspezialitäten sowie Muffins und Kuchen). Dagegen wird abgeraten, „rohes“ Hühnerei (einschließlich Rührei und weichgekochtem Ei) mit der Beikost einzuführen.

Erdnuss

Die EAACI Empfehlung zur gezielten Einführung von Erdnussprodukten für Länder mit hoher Erdnussallergie-Prävalenz wurde nicht übernommen, da Deutschland derzeit nicht als solches einzuordnen ist.

Da bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis aus Familien mit regelmäßigem Erdnusskonsum ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Erdnussallergie besteht, kann bei dieser Konstellation eine gezielte Einführung von Erdnussprodukten in altersgerechter Form (wegen der Aspirationsgefahr nicht ganz oder in Stücken), gefolgt von einer regelmäßigen Gabe erwogen werden. Aufgrund der Tatsache, dass es bisher nur Daten zur präventiven Einführung von Erdnuss bei

Konsentierte Aussagen

Zur Prävention der Hühnereiallergie sollte durcherhitzen (z. B. verbackenes oder hartgekochtes), aber nicht „rohes“ Hühnerei (auch kein Rührei) mit der Beikost eingeführt und regelmäßig gegeben werden.	starker Konsens
Zur Prävention der Erdnussallergie kann bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis in Familien mit regelmäßigem Erdnusskonsum im Zuge der Beikost-Einführung erwogen werden, Erdnussprodukte in altersgerechter Form (z.B. Erdnussbutter) einzuführen und regelmäßig weiter zu geben.	Konsens
Insbesondere bei Säuglingen mit moderater bis schwerer AD soll zunächst eine Erdnussallergie ausgeschlossen werden.	Konsens

Tab. 2. Gegenüberstellung der deutschsprachigen Empfehlungen zur Prävention der Nahrungsmittelallergie und ggf. anderer allergischer Erkrankungen mit den EAACI Empfehlungen zur Prävention der Nahrungsmittelallergie bei Säuglingen und Kleinkindern.

Update Leitlinie Allergieprävention DGAKI/ GPA 20/21	EAACI Recommendation 2020
<p>Statement: Während Schwangerschaft und Stillzeit wird eine ausgewogene, abwechslungsreiche und Nährstoffbedarfsdeckende Ernährung empfohlen. Diese beinhaltet auch den Verzehr von Gemüse, Milch/Milchprodukten (einschl. fermentierter Milchprodukte wie Joghurt), Obst, Nüssen, Eiern und Fisch.</p> <p>Empfehlung: Diätetische Restriktionen (Meidung potenter Nahrungsmittelallergenquellen) während der Schwangerschaft oder Stillzeit sollen aus Gründen der Allergieprävention nicht erfolgen. (A)</p>	<p>The EAACI Task Force suggests against restricting consumption of potential food allergens during pregnancy or breastfeeding in order to prevent food allergy in infants and young children.</p>
<p>Statement: Jegliches Stillen hat viele Vorteile für Mutter und Kind.</p> <p>Empfehlung: Für den Zeitraum der ersten 4 – 6 Monate soll nach Möglichkeit ausschließlich gestillt werden. (A) Auch mit Einführung von Beikost soll weitergestillt werden. (A)</p>	<p>There is no recommendation for or against using breastfeeding to prevent food allergy in infants and young children, but breastfeeding has many benefits for infants and mothers and should be encouraged wherever possible.</p>
<p>Empfehlung: Ein Zufüttern von kuhmilchbasierter Formulanahrung in den ersten Lebenstagen sollte bei Stillwunsch der Mutter vermieden werden. (B)</p>	<p>The EAACI Task Force suggests avoiding supplementing with cow's milk formula in breastfed infants in the first week of life to prevent cow's milk allergy in infants and young children</p>
<p>Empfehlung: Wenn nicht oder nicht ausreichend gestillt werden kann, soll eine Säuglingsanfangsnahrung gegeben werden. Für Risikokinder sollte geprüft werden, ob bis zur Einführung von Beikost eine Säuglingsanfangsnahrung mit in Studien zur Allergieprävention nachgewiesener Wirksamkeit verfügbar ist. (B)</p>	<p>For infants who need a breastmilk substitute, there is no recommendation for or against the use of regular cow's milk based infant formula after the first week of life to prevent food allergy.</p> <p>There is no recommendation for or against using partially or extensively hydrolysed formula to prevent food allergy in infants and young children. When exclusive breastfeeding is not possible many substitutes are available for families to choose from, including hydrolysed formulas.</p>
<p>Empfehlung: Soja-basierte Säuglingsnahrungen sind zum Zweck der Allergieprävention nicht geeignet und sollen folglich nicht zu diesem Zweck gegeben werden. (A)</p> <p>Stellungnahme: Sojaprodukte können losgelöst vom Zwecke der Allergieprävention im Rahmen der Beikost gegeben werden.</p> <p>Empfehlung: Da es keine Belege für eine allergiepräventive Wirkung von anderen Tiermilchen, wie Ziegen- (auch nicht als Basis von Säuglingsnahrungen), Schafs- oder Stutenmilch gibt, sollten diese ebenfalls nicht zum Zweck der Allergieprävention gegeben werden. (B)</p>	<p>The EAACI Task Force suggests against introducing soy protein-based formula in the first six months of life to prevent cow's milk allergy in infants and young children.</p>
<p>Statement: Es gibt Hinweise darauf, dass die Vielfalt der Ernährung des Kindes im ersten Lebensjahr einen protektiven Effekt auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen hat. Eine vielfältige Ernährung beinhaltet auch, dass Fisch und eine begrenzte Menge (bis zu 200 ml pro Tag) Milch bzw. Naturjoghurt sowie Hühnerei im Rahmen der Beikost eingeführt werden.</p> <p>Empfehlung: Abhängig von der Bereitschaft des Säuglings sollte mit der Fütterung von Beikost frühestens ab Beginn des fünften und spätestens ab Beginn des siebten Lebensmonats begonnen werden. (B)</p> <p>Für einen präventiven Effekt einer diätetischen Restriktion durch Meidung potenter Nahrungsmittelallergenquellen im ersten Lebensjahr gibt es keine Belege. Sie sollte deshalb nicht erfolgen. (A)</p>	
<p>Empfehlung: Zur Prävention der Hühnereiallergie sollte durcherhitztes (z. B. verbackenes oder hartgekochtes), aber nicht „rohes“ Hühnerei (auch kein Rührei) mit der Beikost eingeführt und regelmäßig gegeben werden. (B)</p>	<p>The EAACI Task Force suggests introducing well-cooked hen's egg, but not pasteurised or raw egg, into the infant diet as part of complementary feeding to prevent egg allergy in infants.</p>

Fortsetzung Tab. 2.

Update Leitlinie Allergieprävention DGAKI/ GPA 20/21	EAACI Recommendation 2020
<p>Empfehlung: Zur Prävention der Erdnussallergie kann bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis in Familien mit regelmäßigem Erdnusskonsum im Zuge der Beikost-Einführung erwogen werden, Erdnussprodukte in altersgerechter Form (z. B. Erdnussbutter) einzuführen und regelmäßig weiter zu geben. (C)</p> <p>Empfehlung: Insbesondere bei Säuglingen mit moderater bis schwerer AD soll zunächst eine Erdnuss-Allergie ausgeschlossen werden. (A)</p>	<p>In populations where there is a high prevalence of peanut allergy, the EAACI Task Force suggests introducing peanuts into the infant diet in an age-appropriate form as part of complementary feeding in order to prevent peanut allergy in infants and young children.</p>
<p>Hintergrund: Aufgrund der Heterogenität der Studienlage kann <u>keine abschließende Empfehlung</u> zur Supplementierung von Ω-3 LCPUFAs für Schwangere, Stillende und Säuglinge zur Allergieprävention gegeben werden.</p> <p>Statement: Einige Studien zeigen, dass ein niedriger Versorgungsgrad mit Ω-3 LCPUFAs bei Schwangeren, Stillenden und Säuglingen mit einem höheren Risiko für allergische Erkrankungen beim Kind, insbesondere Asthma und Wheezing, einhergeht und dass dieses Risiko durch Supplementierung von Ω-3 LCPUFAs gesenkt werden kann (1++ bis 2++).</p>	<p>There is no recommendation for or against vitamin supplementation or fish oil supplementation in healthy pregnant and/or breastfeeding women and/or infants to prevent food allergy in infants and young children.</p>
<p>Statement: Daten aus z. T. großen, randomisierten, doppelblinden Interventionsstudien zeigen übereinstimmend keine präventiven Effekte von Pre- und Probiotika für die Endpunkte Allergische Rhinitis (AR) und Asthma bronchiale. Die überwiegende Mehrzahl aktueller Interventionsstudien zeigen auch für das Atopische Ekzem keinen präventiven Effekt nach Gabe von Prä- und/oder Probiotika.</p> <p>Empfehlung: Präbiotika und/oder Probiotika sollen zu Zwecken der Allergieprävention weder den Schwangeren noch den Säuglingen verabreicht werden, auch nicht als Teil der Säuglingsnahrung. (A)</p>	<p>There is no recommendation for or against prebiotics, probiotics or synbiotics for pregnant and/or breastfeeding women and/or infants alone or in combination with other approaches to prevent food allergy in infants and young children.</p>
<p>Hintergrund: Aus Sicht der Leitliniengruppe ist trotz heterogener Interventionen in den unterschiedlichen Studien nicht gezeigt worden, dass eine Primär-Prävention bei Säuglingen mit atopischer Familienanamnese durch tägliche rückfettende Ganzkörper Behandlung der gesunden Haut erreicht werden kann.</p> <p>Statement: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann aufgrund der vorliegenden Evidenz <u>keine Empfehlung</u> für eine tägliche Rückfettung der <u>gesunden</u> Säuglingshaut mit dem Ziel der Primär-Prävention von Ekzemen und Allergien – auch bei Familien mit erhöhtem Allergierisiko – ausgesprochen werden.</p> <p>Empfehlung: Säuglinge und Kinder mit sichtbar trockener Haut <u>sollten</u> regelmäßig – auch mit dem Ziel der Prävention von Ekzemen und Allergien – eingecremt werden. (Expertenmeinung)</p>	<p>There is no recommendation for or against using emollients as skin barriers to prevent food allergy in infants and young children.</p>

Säuglingen mit leichter oder fehlender Sensibilisierung im Haut-Prick-Test gegenüber Erdnuss gibt [20], wird empfohlen, bei Säuglingen mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis vor gezielter Einführung von Erdnuss eine Erdnussallergie auszuschließen.

Zusätzlich zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie gibt es Hinweise, dass die Einnahme von Antazida die Sensibilisierung und Ausprägung einer Nahrungsmittelallergie fördern kann [21, 22].

3. Klinik und Differenzialdiagnostik der Nahrungsmittelallergie

L. Lange, B. Koletzko, M. Raithel und S.C. Bischoff

3.1. Klinische Symptome

Was sind die (häufigsten) Symptome einer Nahrungsmittelallergie? Abhängig von – der Aufnahme (Expositionsort) des Nahrungsmittelproteins,

3. Klinik und Differenzialdiagnostik der Nahrungsmittelallergie

- der zugrunde liegenden Erkrankung,
- der Häufigkeit und Art der Exposition sowie
- der Dosis

können unterschiedliche Symptome einer IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie hervorgerufen werden [23, 24]. Die meisten Symptome werden nicht ausschließlich bei einer Nahrungsmittelallergie beobachtet und können auch durch andere Erkrankungen bzw. nicht-IgE vermittelte Allergietypen entstehen.

Der Kontakt von Nahrungsmittelproteinen mit dem Immunsystem erfolgt am häufigsten oral/gastrointestinal, kann aber auch

- perkutan (über die Haut, z. B. Kontakturtikaria), bzw. Sensibilisierungsweg für Erdnussallergie [20]
- inhalativ (über die Atemwege, z. B. Bäckerasthma, s. unter 7.) oder
- parenteral (über das Gefäßsystem, z. B. bei Kontamination von Injektionslösung mit Nahrungsproteinen) erfolgen.

Der Expositionsweg spielt für die klinischen Symptome eine wichtige Rolle. Je nach beteiligtem Organsystem können diverse Symptome – oft in Kombination – beobachtet werden (modifiziert nach [25]) (Tab. 3 und 4). Bei seropositiven IgE-vermittelten Allergien mit positivem IgE-Nachweis im Hauttest und/oder im Blut (oft Atopie) finden sich variable Symptombilder aus extraintestinalen und intestinalen Symptomen. Am häufigsten treten Haut- und Schleimhautsymptome auf, zum Beispiel als Urtikaria oder Angioöde-

me. Bei schweren Nahrungsmittelallergien können respiratorische und/oder Herz-Kreislaufsymptome auftreten. Bei Kindern treten respiratorische Symptome häufiger auf (z. B. Giemen oder Dyspnoe), bei Erwachsenen Herz-Kreislaufsymptome. Interessanterweise sind die gastrointestinalen Symptome bei systemischer Nahrungsmittelallergie weniger häufig. Bei seronegativen IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien kann nur lokal im Gewebe ortsständiges IgE (Entopie) zu isolierten Organreaktionen führen (z. B. orale Schleimhautschwellung etc. [26, 27, 28, 29, 30]). Obwohl die IgE-vermittelte Reaktion eine Sofortreaktion ist, kann an dem Gastrointestinaltrakt (GIT) je nach Digestion, Resorptions- und/oder Reaktionsort die Symptomatik rasch (oberer GIT) oder erst mit mehreren Stunden Verzögerung (mittlerer und unterer GIT) auftreten [26, 27, 29, 31, 32].

3.2. Manifestationen und Differenzialdiagnosen

Welche anderen Erkrankungen können die Symptome einer Nahrungsmittelallergie verursachen? Welche klinischen Manifestationen einer Nahrungsmittelallergie gibt es?

Nahrungsmittel können zahlreiche Erkrankungen hervorrufen. Diese beruhen auf unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen mit Beteiligung zum Teil mehrerer verschiedener Organsysteme (s. auch 7., Tab. 18).

Eine Übersicht über die Manifestationen von Nahrungsmittelallergien und Differenzialdiagnosen findet sich in Tabelle 5.

Nichtallergische Mechanismen

Nahrungsmittelzusatzstoffe und natürliche Aromastoffe können möglicherweise ebenfalls Mastzellen aktivieren und das klinische Bild einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie imitieren (postuliert werden u. a. Aktivierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren, Veränderungen im Eicosanoidstoffwechsel, verstärkte Mediatorenbildung/-ausschüttung). Natürliche Aromastoffe, Schwefelverbindungen, Verbindungen der Benzoesäure, histaminhaltige Nahrungsmittel und Glutamat sind vereinzelt als Auslöser nichtallergischer Nahrungsmittelunver-

Konsenterte Aussagen	
Symptome IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien sind vielgestaltig und betreffen verschiedene Organsysteme (vor allem Haut und oropharyngeale Schleimhaut, Magen-Darm-Trakt, Atemwege, Herz-Kreislauf-System).	starker Konsens
Für die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie sollte eine klare und reproduzierbare Assoziation der Beschwerden zur Aufnahme definierter Nahrungsmittel und eine Besserung der Symptome bei Karenz, u.a. in Verbindung mit einer IgE-Sensibilisierung an Haut, Blut oder Darm etc. vorliegen. Bei im Blut oder an der Haut IgE-negativen Patienten sind u.a. auch lokale seronegative IgE-vermittelte Allergiereaktionen möglich.	starker Konsens
Bei intermittierender Verträglichkeit gegenüber Nahrungsmitteln sollten u. a. auch augmentationsfaktorenabhängige Allergien wie die nahrungsabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie erwogen werden.	Konsens

Tab. 3. Symptome einer Nahrungsmittelallergie.

Zielorgan	Symptome
Systemisch; Kreislauf	Anaphylaxie
	Hypotension, Schock
	Tachykardie (selten Bradykardie bei Anaphylaxie)
	Benommenheit, Schwindel
	Synkope
Haut	(flüchtiges) Erythem („flush“)
	Ekzem(-verschlechterung)
	Urtikaria
	Juckreiz
	Angioödem
	Exanthem
Augen	Juckreiz
	Rötung (konjunktivale Injektionen)
	Tränenfluss
	periorbitales Ödem
Oberer Respirationstrakt	nasale Kongestion
	Juckreiz
	Schnupfen (Rhinorrhö)
	Larynxödem, Stridor
	Heiserkeit
	trockener Husten
Unterer Respirationstrakt	Husten
	thorakales Engegefühl
	Schweratmigkeit, Atemnot (Dyspnoe)
	pfeifende Atemgeräusche (Giemen)
	Zyanose
Oropharynx	Schwellungen der Lippen, Zunge und/oder des Gaumens (Angioödem)
	oral und/oder pharyngealer Juckreiz (Pruritus)
	Zungenschwellung
Gastrointestinaltrakt	Übelkeit
	Erbrechen
	kolikartige Bauchschmerzen
	gastroösophagealer Reflux (GÖR)
	Diarrhö

Tab. 4. Symptome bei verzögerter Reaktion oder chronischer Exposition.

Übelkeit
Erbrechen
Bauchschmerz
Gastroösophagealer Reflux (GÖR), Dysphagie und Bolusereignisse
Inappetenz und Nahrungsverweigerung
Diarrhö, Malassimilation, Enterocolitis
Hämatochezie (Blut im Stuhl)
Gedeihstörung und Gewichtsverlust

Die Bedeutung von salicylathaltigen Nahrungsmitteln bei Acetylsalicylsäure (ASS)-Intoleranz ist aufgrund eines geringen Vorkommens der Salicylsäure in Nahrungsmitteln unwahrscheinlich [33, 34]. Eine Meidung salizylathaltiger Gemüse- und Obstsorten ist nicht zu empfehlen [34].

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

J. Kleine-Tebbe

Wie kann eine Nahrungsmittelallergie zuverlässig diagnostiziert werden?

Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

Bei Verdacht auf eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie beruht die Diagnostik auf mehreren Komponenten (Abb. 2):

- Anamnese (ggf. mit Ernährungs- und Symptomprotokoll) (4.1.),
- Sensibilisierungstest (umgangssprachlich „Allergietest“),
 - IgE-Bestimmung (4.2.) und/oder
 - Haut-Prick-Test (4.3.),
- Ermittlung der klinischen Relevanz (Interpretation),
 - Plausibilität anhand der (anamnestischen) klinischen Angaben,
 - ggf. diagnostische Eliminationsdiät und
 - Provokationstest (4.4.).

Die Testreihenfolge und die Auswahl der Testreagenzien orientieren sich an

- der Anamnese,
- dem Alter des Patienten und

Konsenterte Aussagen

Differenzialdiagnostisch sollten bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie vor allem Infektionen, chronisch entzündliche Erkrankungen inkl. eosinophile Gastroenteritiden und Mastozytose, Kohlenhydratmalabsorptionen oder funktionelle bzw. somatoforme Störungen in Betracht gezogen werden.	starker Konsens
Für die Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie sollten in Abhängigkeit der Symptome und des Alters des Patienten andere Erkrankungen berücksichtigt werden.	starker Konsens
Bei Verdacht auf nicht-IgE-vermittelte gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen sollte ein Gastroenterologe (bzw. pädiatrischer Gastroenterologe) in die Diagnostik einbezogen werden.	Konsens

träglichkeitsreaktionen beschrieben worden. Zusätzlich können Augmentationsfaktoren erforderlich sein, sodass orale Provokationen negativ ausfallen, wenn diese nicht berücksichtigt werden.

Konsenterte Aussagen	
Spezifische Tests auf IgE-Sensibilisierungen sollen durch die Anamnese gelenkt werden.	starker Konsens
Der Nachweis einer IgE-Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln und Aeroallergenen soll mittels spezifischer IgE-Bestimmung und/oder Haut-Prick-Test erfolgen.	Konsens
Spezifische IgE-Bestimmung und Haut-Prick-Test unterstützen die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie im Zusammenhang mit der Anamnese und/oder Nahrungsmittelprovokation.	starker Konsens
Der Nachweis einer Sensibilisierung mittels spezifischer IgE-Bestimmung oder Haut-Prick-Test beweist nicht die klinische Relevanz des getesteten Nahrungsmittels und soll allein nicht zu einer therapeutischen Elimination führen.	starker Konsens
Der fehlende Nachweis einer Sensibilisierung (negatives spezifisches IgE/Haut-Prick-Test) schließt eine klinisch relevante IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie häufig, aber nicht sicher aus.	Konsens

Tab. 5. Manifestationen und Differenzialdiagnosen der Nahrungsmittelallergie. Modifiziert nach [24].

Immun-pathologie	Erkrankung	Klinische Charakteristika	Typische Altersgruppe	Prognose
IgE-vermittelt	akute Urtikaria/ Angioödem	ausgelöst durch Ingestion oder direkten Hautkontakt	Kinder > Erwachsene	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel
	Rhinokonjunktivitis/ Asthma bronchiale	begleitet nahrungsproteinbedingte allergische Reaktionen, selten isolierte Atemwegssymptome (Ausnahme: inhalative Exposition gegen Aerosol des Nahrungsproteins, oft berufsbedingt)	Säugling > Erwachsener, außer bei berufsbedingten Erkrankungen	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel
	Anaphylaxie	rasch progrediente Multisystemreaktion	jedes Alter	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel und Grunderkrankung
	verzögerte nahrungsmittelinduzierte Anaphylaxie gegen Säugetierfleisch [267]	Anaphylaxie drei bis sechs Stunden nach Ingestion; ausgelöst durch Antikörper gegen Galactose- α -1,3-Galactose	Erwachsene > Kinder	unklar
	nahrungsabhängige, risikofaktorabhängige Anaphylaxie	Nahrungsmittel löst Anaphylaxie nur dann aus, wenn Augmentationsfaktoren wie Anstrengung, aber auch Alkohol oder Acetylsalicylsäure (ASS) vor oder nach Nahrungsaufnahme vorhanden sind	Beginn im späten Kindesalter/ Erwachsenenalter	vermutlich dauerhaft
	sekundäre Kreuzallergie (vorwiegend pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien)	oropharyngealer Juckreiz; mildes, auf die Mundhöhle beschränktes Ödem, seltener Urtikaria perioral oder generalisiert, Atemwegssymptome (Husten); – selten systemische Reaktionen (inkl. Anaphylaxie) bei manchen pollenassoziierten Allergien	Beginn nach der Manifestation der Pollenallergie (Erwachsener > junges Kind)	kann persistieren; kann mit den Jahreszeiten variieren
	gastrointestinale allergische Sofortreaktion (allergische Ösophagitis, Gastritis, Enteritis oder Colitis)	nach Ingestion, – je nach Resorptions- und/oder Reaktionsort – auftretendes Bolusgefühl, Erbrechen, Übelkeit, bzw. abdominelle Koliken, Diarrhö oder Enterocolitis	jedes Alter	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel
gemischt IgE- und zellvermittelt	atopisches Ekzem/ Dermatitis	mit Nahrungsmittel assoziiert bei 30 bis 50% [268] der Kinder mit moderatem/schwerem Ekzem	Säugling > Kind > Erwachsene	in der Regel Toleranzentwicklung
	eosinophilenassoziierte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (EGID)	Symptome variieren; abhängig vom betroffenen Teil des Gastrointestinaltraktes und dem Grad der eosinophilen Entzündung	jedes Alter	wahrscheinlich persistierend

Fortsetzung Tab. 5.

Immun-pathologie	Erkrankung	Klinische Charakteristika	Typische Altersgruppe	Prognose
Zellvermittelt	nahrungsprotein-induzierte Proktitis/ Proktokolitis	schleimige, blutige Stühle bei Säuglingen	Säuglinge	in der Regel Toleranzentwicklung
	nahrungsprotein-induziertes Enterokolitis-Syndrom (FPIES)	akute Exposition: schwere Manifestation mit Erbrechen, (blutiger) Diarrhö und Exsikkose bis Schock; chronische Exposition: Erbrechen, Diarrhö, Gedeihstörung, Lethargie, Reexposition nach Karenz: Erbrechen, Diarrhö, Hypotension ein bis drei Stunden nach Ingestion	Säuglinge – Kleinkinder, seltener Erwachsene [269]	in der Regel Toleranzentwicklung
	nahrungsprotein-induzierte Enteropathie	Diarrhö, Erbrechen, Gedeihstörung, Ödeme; keine Kolitis	Säuglinge – Kleinkinder > Erwachsene	in der Regel Toleranzentwicklung bei Kindern
	Zöliakie	multiple Manifestationen, mono-, oligo- und polysymptomatisch, ausgelöst durch Gluten bei genetischer Prädisposition	jedes Lebensalter	persistierend (lebenslange strenge Glutenmeidung notwendig)
nichtallergisch (nichtimmunologische Intoleranz)	Kohlenhydrat-malassimilation/-absorption (Laktose, Fruktose, Sorbit, selten: Saccharose, Glukose-Galaktose)	Diarrhö (osmotisch), Meteorismus, Bauchschmerz ein bis vier Stunden nach Aufnahme, auch Obstipation möglich	Laktasemangel typischerweise ab Schulalter, sonst jedes Alter Fruktosemalabsorption/ Sorbit: jedes Alter, sehr selten: kongenitaler Laktasemangel, Glukose-Galaktose-Intoleranz, Saccharose-Isomaltase-Malabsorption	meist persistierend (Laktose, Glukose-Galaktose); Fruktose, Sorbit

- den verfügbaren Testungen (Darstellung in den Unterabschnitten).

Die diagnostischen Tests ermitteln eine erhöhte Allergiebereitschaft (d. h. Sensibilisierung). Das gelingt durch:

- direkten Nachweis von allergenspezifischem IgE gegen Nahrungsmittel(extrakte-/allergene im Serum (4.2.) oder durch
- positive Hauttests (Prick-Test) (4.3.) mit Nahrungsmittel(extrakte)n als indirekter Hinweis auf funktionelles, d. h. zur Kreuzvernetzung fähiges, allergenspezifisches IgE auf Mastzellen in der Haut.

Grundsätzlich sind die qualitativen Aussagen (positiv vs. negativ) von IgE-Tests und Prick-Test ebenbürtig:

- Ein negatives Ergebnis dient dem Ausschluss einer Sensibilisierung.
- Ein positives Ergebnis entspricht einer Sensibilisierung, die allerdings nur bei

korrespondierenden Symptomen klinisch relevant ist.

Ein einzelner Test (IgE-Test oder Hauttest) kann ausreichen, um die Sensibilisierung gegen ein Nahrungsmittel zu prüfen. Häufig werden mehrere Tests zum Sensibilisierungsnachweis eingesetzt (Abb. 2). Ihre Ergebnisse stimmen qualitativ nicht immer überein; in dem Fall ist das positive Ergebnis eher richtig als das (falsch-)negative. Bei gleichgerichteten Ergebnissen (konkordant positiv oder negativ) erhöht sich die diagnostische Treffsicherheit, zumal meist unterschiedliche Reagenzien eines Nahrungsmittels (Nativzubereitungen, Extrakte, Einzelallergene) im Haut- bzw. IgE-Test eingesetzt werden.

Interpretation der Testungen

Bei der Interpretation von Sensibilisierungstests haben die Vorgeschichte, Anam-

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

nese sowie Klinik eine zentrale Bedeutung: Nur bei eindeutiger Übereinstimmung zwischen den klinischen Angaben des Patienten und dem Testergebnis (Prick-Test/IgE-Bestimmung) kann eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden. Ist eine solche Übereinstimmung (z. B. durch unklare oder unergiebigere Anamnese) nicht oder nicht eindeutig gegeben, soll die klinische Relevanz mithilfe einer oralen Provokation überprüft werden (Abb. 2) (s. auch bei 4.4.).

Der Begriff „Allergietest“ (für Haut- oder IgE-Tests) ist in diesem Zusammenhang missverständlich und birgt die größte Quelle für Fehlinterpretationen diagnostischer Ergebnisse: Ein positives Ergebnis zum Beispiel gegenüber Nahrungsmitteln (d. h. Sensibilisierung) kann nur bei Kenntnis der klinischen Reaktion erfolgreich interpretiert werden.

Als Faustregel gilt, dass nur die Hälfte der in der Bevölkerung nachweisbaren atopischen Sensibilisierungen wirklich mit Symptomen assoziiert und damit klinisch relevant sind. Dadurch zeigen sämtliche Sensibilisierungstests eine unbefriedigende diagnostische Spezifität (etwa 50%) und begrenzte positive Vorhersagekraft („positive predictive value“, PPV), die stark von der jeweiligen Allergenquelle und der Prävalenz einer Nahrungsmittelallergie bei den untersuchten Kohorten abhängt.

Bei gastrointestinaler Allergiemanifestation können spezielle lokale Diagnostikmaßnahmen in Betracht gezogen werden, wie zum Beispiel mukosale oder endoskopische Provokation und endoskopische Lavage.

4.1. Anamnese und Ernährungs- und Symptomprotokoll

M. Worm, I. Reese und L. Klimek

Welche Bedeutung hat die Anamnese bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie?

Welche Aspekte sind bei der Anamnese bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie zu berücksichtigen?

Praktisches Vorgehen bei der Erhebung der Anamnese

Die allergologische Anamnese bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie folgt allgemeinen Grundsätzen der Gesprächsführung. Hilfreich ist es, Patienten bereits vor dem ersten Termin einen speziellen Fragebogen auszuhändigen, der zum ersten anamnestischen Gespräch mitgebracht oder während der Wartezeit ausgefüllt werden kann.

Die Anamneseerhebung (Tab. 6) umfasst:

- die Familienanamnese,
- die Eigenanamnese und
- die spezielle Ernährungsanamnese.

Berichtete Symptome sollten mit ihrem örtlichen, zeitlichen und situativen Auftreten erfasst werden. Für die Einordnung der Patientenangaben ist es wichtig zu erfahren, ob Zeiten völliger Beschwerdefreiheit vorkommen, aber auch welche Nahrungsmittel üblicherweise verzehrt und vertragen werden.

Unterstützende Maßnahmen

Ein Ernährungs- und Symptomtagebuch ist sinnvoll, damit Patienten ihre Gewohnheiten und Beschwerden gezielter selbst beobachten. Vor allem bei chronischen Beschwerden sind Aufzeichnungen des Patienten bzw. dessen Eltern über zwei bis drei Wochen mithilfe eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs hilfreich. Ein solches Tagebuch berücksichtigt die Aufnahme von Speisen, Getränken, aber auch Süßigkeiten, Kaugummi etc., Besonderheiten (z. B. Essen im Restaurant) sowie in zeitlichem Zusammenhang auftretende Beschwerden. Symptomart und -intensität sollten mit Datum, ggf. Uhrzeit, Dauer der Beschwerden aufgelistet werden. Im Tagebuch sollte auch der Medikamentenverbrauch aufgezeichnet werden. Die Aufzeichnungen werden anschließend durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft oder einen Allergologen ausgewertet. So können die Bedeutung vorliegender (oder fehlender) Sensibilisierungen relativiert oder bestätigt und die Entscheidung für spezifische Provokationstestungen oder andere Maßnahmen erleichtert werden. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass

Konsentierete Aussagen

Eine detaillierte Anamnese soll Grundlage für die Diagnostik der Nahrungsmittelallergie sein.	starker Konsens
Die strukturierte Anamnese soll Auslöser, den Zeitverlauf, Symptome, Schweregrad, Reproduzierbarkeit, Risiko- und Augmentationsfaktoren, die Familienanamnese, Begleiterkrankungen und andere allergische Erkrankungen berücksichtigen.	starker Konsens
Bei chronischen Symptomen kann ein Ernährungs- und Symptomprotokoll geführt werden.	starker Konsens

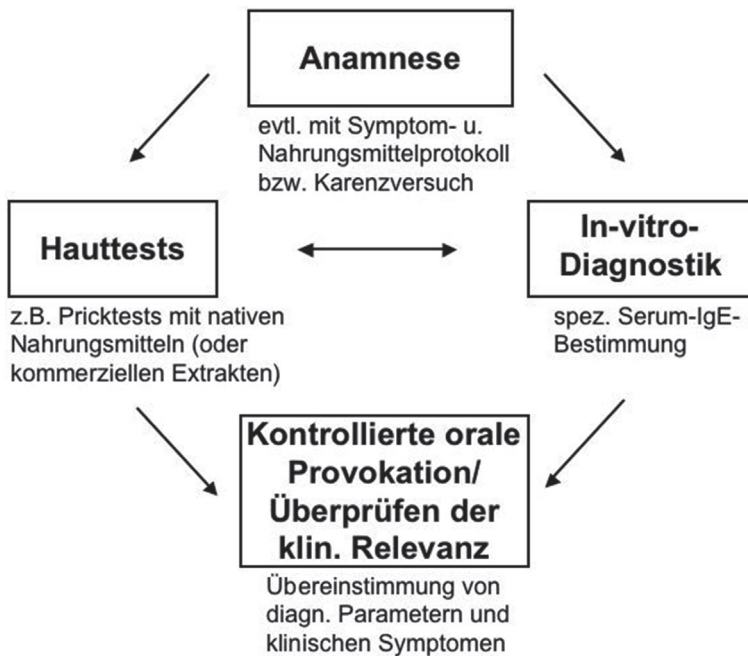


Abb. 2. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie: im Erwachsenenalter Sensibilisierungsnachweis häufig mit Hauttests (linke Hälfte), im Kindesalter bevorzugt mithilfe der spezifischen IgE-Bestimmung (rechte Hälfte, zusätzliche Erläuterung s. Text).

bestimmte Medikamente (z. B. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder alkalisierende Medikamente) die Entstehung einer Sensibilisierung begünstigen können [22, 35]. Nach erfolgter Diagnostik wird mithilfe einer Nachanamnese das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen geplant.

Berücksichtigung von Augmentationsfaktoren

In der Anamnese sollten auch Augmentationsfaktoren berücksichtigt werden. Diese können eine allergische Reaktion verstärken und sind in einigen Fällen sogar obligatorisch für die Auslösung von Symptomen (z. B. bei der weizenabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie). Die bekanntesten Augmentationsfaktoren sind:

- körperliche Anstrengung und
- die Anwendung nichtsteroidaler Entzündungshemmer (NSAID).

Aber auch Alkohol, Fieber, akute Infektionen, allergische Beschwerden während der Pollensaison und Schlafentzug [36] wurden als Augmentationsfaktoren beschrieben [37].

4.2. Auslösende Allergene und In-vitro-Diagnostik

J. Kleine-Tebbe, B. Ballmer-Weber, U. Jappe, J. Saloga und M. Wagenmann

Wie kann der Schweregrad einer nahrungsabhängigen allergischen Reaktion bestimmt werden? Was sind sinnvolle Indikationen für eine sIgE-Bestimmung? Wie ist die Bedeutung der Diagnostik mit Einzelallergenen einzustufen? Welche Bedeutung haben Sensibilisierungen gegenüber bestimmten Einzelallergenen? Welches sind die wich-

Tab. 6. Vorgehen bei der Erhebung der Anamnese.

Anamnese	
Eigenanamnese	bekannte allergische Erkrankungen Medikamente körperliche Anstrengung akute Infektionserkrankungen psychische Belastung
Familienanamnese	allergische Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades
Symptome bzw. spezifische Auslöser	wann wo wodurch wie lange wie oft wiederholt
Ernährungsanamnese	Karenzmaßnahmen und Umfang, Toleranz von Nahrungsmitteln mit nachgewiesener Sensibilisierung erfassen
Ernährungs- und Symptomtagebuch	Dokumentation von Ernährung und Beschwerden

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

tigsten Allergene bei einer Nahrungsmittelallergie? Was muss bei der Interpretation der serologischen Diagnostik beachtet werden?

4.2.1. Serologische IgE-Bestimmung zum Sensibilisierungsnachweis

Allergenspezifisches IgE im Serum gegen Nahrungsmittel entspricht einer Sensibilisierung. Fehlendes spezifisches IgE schließt sie (meistens) aus, sofern ein Extrakt verwendet wird, in dem sämtliche wichtigen Allergene enthalten sind [38].

Abhängig von Testaufbau, Reagenzien und verwendeten Allergenen können die spezifischen IgE-Ergebnisse verschiedener Hersteller voneinander abweichen.

- Zur IgE-Testung werden
- einzelne Nahrungsmittel (Allergenquellen, Tab. 7),
 - eine Kombination diverser Nahrungsmittel (Such- oder Panel-Test) und zunehmend
 - Einzelallergene (Tab. 8, 9, 10, weitere Informationsquellen in Tab. 11) verwendet [39].

Die diagnostische Tauglichkeit wird getrennt je nach Allergenquelle, Allergen und Testverfahren bewertet (Tab. 13).

4.2.1.1. Indikation zur IgE-Bestimmung

Abhängig vom

- Alter,
- den Symptomen und
- verdächtigten Allergenquellen (Tab. 7) ergeben sich verschiedene Indikationen für die In-vitro-Diagnostik [40]:

Verdacht/Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie

Bei begründetem Verdacht oder zum gezielten Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie ist die spezifische IgE-Bestimmung sinnvoll. Diese Indikation setzt allerdings voraus, dass im verwendeten Extrakt sämtliche relevanten Allergene repräsentiert sind.

Gruppentests für spezifisches IgE (z. B. gegen Erdnuss, Fisch, Hühnereiweiß, Kuhmilcheiweiß, Soja und Weizen) gestatten einen rationellen Ausschluss oder Nachweis einer Sensibilisierung im Sinn einer erhöhten Allergiebereitschaft. Sie dienen so als Basis für die Aufschlüsselung nach Einzelallergenquellen. Ein ungezieltes Screening ohne begründeten Verdacht einer Nahrungsmittelallergie wird nicht empfohlen.

Bedrohliche Reaktionen auf Nahrungsmittel

Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen ist die spezifische IgE-Bestimmung gegen das verdächtige bzw. auszuschließende Nahrungsmittel vorzuziehen und ein Hauttest nach individueller Risiko-Nutzen-Erwägung durchzuführen.

Sensibilisierung gegenüber Hauttestung geeigneten Nahrungsmitteln

Ist der Hauttest als Sensibilisierungsnachweis nicht geeignet, wird eine spezifische IgE-Bestimmung empfohlen (z. B. bei hautirritierenden Nahrungsmitteln wie Gewürzen).

Bedingungen, die eine Hauttestung bzw. deren Auswertung nicht zulassen

Spezifische IgE-Bestimmungen sind bei unzureichender Hauttestfähigkeit sinnvoll. Dazu gehören urtikarieller Dermographis-

Konsenterte Aussagen	
Statt am quantitativen Testergebnis sollte der Schweregrad der klinischen Reaktion anhand der Anamnese und/oder Provokationstestung bestimmt werden.	starker Konsens
Sinnvolle Indikationen zur IgE-Bestimmung sind: – der begründete Verdacht einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie, – der gezielte Ausschluss einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie, – eine bedrohliche Reaktion auf Nahrungsmittel, – der Verdacht der Sensibilisierung auf hauttestungseignete Nahrungsmittel, – Bedingungen, die eine Hauttestung bzw. ihre Auswertung nicht zulassen (z. B. Urticaria factitia, generalisierte Hauterkrankung, Gabe von Medikamenten, die das Hauttestergebnis beeinträchtigen), – sehr junge Patienten (Säuglings- oder Kleinkindesalter), – ein zu erwartender diagnostischer Mehrwert molekularer Allergiediagnostik.	Konsens
Gesamt-IgE sollte als Interpretationshilfe bestimmt werden.	Konsens
Bei bestimmten Fragestellungen sollte die IgE-Diagnostik mit Einzelallergenen zum Nachweis einer Sensibilisierung eingesetzt werden.	starker Konsens
Die In-vitro-Diagnostik mit Einzelallergenen kann besonders bei instabilen oder unterrepräsentierten Nahrungsmittelallergenen die Testempfindlichkeit erhöhen.	Mehrheitliche Zustimmung
Sensibilisierungen gegen bestimmte Allergenkomponenten (s. Tab. in 4.2.) können mit systemischen allergischen Reaktionen assoziiert sein. Ihre Bestimmung erhöht die analytische Spezifität im Vergleich zu den Nahrungsmittel-extrakten.	Starker Konsens

Tab. 7. Wichtige Allergenquellen bei Nahrungsmittelallergien im Kindes- und Erwachsenenalter.

Kinder	Jugendliche und Erwachsene
Kuhmilch	pollenassoziierte Nahrungsmittelallergenquellen (z. B. Stein- und Kernobst, Nüsse, Soja, Sellerie, Karotte)
Hühnerei	Nüsse und Ölsaaten (z. B. Sesam)
Erdnuss	Erdnuss
Weizen	Fisch und Krustentiere
Nüsse	Kuhmilch*, Hühnerei*
Soja*	latexassoziierte Nahrungsmittelallergenquellen* (z. B. Banane, Avocado, Kiwi, Feige)
Fisch*	Säugetierfleisch*

*eher seltenes Auftreten.

Tab. 8. Liste mit Definitionen und Abkürzungen.

Allergen	Molekül (Protein, z. B. Hauptallergen Gad c 1 aus Kabeljau, selten Kohlenhydratanteil), das eine allergische Immunreaktion auslösen kann
Allergenextrakt	Mischung allergener und nichtallergener Komponenten, extrahiert aus Allergenquelle (z. B. Fischallergenextrakt)
Allergenquelle/-träger	Herkunft/Ausgangsmaterial der Allergene (z. B. Fisch)
α -Gal	Galactose- α -1,3-Galactose, ein Disaccharid als Ursache für Anaphylaxien gegen Säugetierfleisch, Gelatine und Biologika
Ara h 2	2S-Albumin, ein Speicherprotein der Erdnuss, assoziiert mit systemischen Reaktionen bei Erdnussallergie
Api g 1	Sellerieallergen mit Homologie zu Bet v 1, verantwortlich für birkenpollenassoziierte Kreuzreaktionen
Bet v 1	immundominantes Hauptallergen in Pollen der Birke (<i>Betula verrucosa</i>)
Bet v 2	Birkenpollenprofilin, Nebenallergen, das als Panallergen in zahlreichen Pollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln (z.B. Melone) für Kreuzreaktionen verantwortlich sein kann und dadurch die Diagnostik erschwert
CCD	kreuzreaktive Kohlenhydrat epitope („cross-reactive carbohydrate determinants“). Sie stellen Epitope von N-Glykanen dar und sind als Panallergene verantwortlich für eine ausgeprägte Kreuzreagibilität
Cor a 1.04	Haselnussallergen mit Homologie zu Bet v 1, verantwortlich für birkenpollenassoziierte Kreuzreaktionen
Dau c 1	Karottenallergen mit Homologie zu Bet v 1, verantwortlich für birkenpollenassoziierte Kreuzreaktionen
Gad c 1	Hauptallergen des Kabeljaus (Ca ²⁺ -Transportprotein, Parvalbumin, wichtigstes Fischallergen)
Gly m 4	Sojaallergen mit Homologie zu Bet v 1, verantwortlich für birkenpollenassoziierte, z. T. schwere Kreuzreaktionen
Kreuzreaktiv	ähnlichkeitsbedingte immunologische Reaktion mit Molekülstrukturen, die nicht für die ursprüngliche Sensibilisierung verantwortlich waren
LTP	Lipidtransferproteine; thermo- und verdauungsstabile Allergene pflanzlicher Herkunft
Mal d 1	Apfelallergen mit Homologie zu Bet v 1, verantwortlich für häufige birkenpollenassoziierte, meist oropharyngeale Kreuzreaktionen
MUXF3	Bezeichnung der Struktur einer Kohlenhydratseitenkette von pflanzlichen Glykoproteinen und Allergenen, die potenziell von IgE-Antikörpern gebunden werden können, entspricht einem bestimmten Typ der CCD (s. oben)
Oleosine	lipophile und thermostabile Allergene in Nüssen und Ölsaaten
Pen a 1	Tropomyosin (Muskelstrukturprotein) der Garnele mit homologen Proteinen in anderen Arthropoden und Ursache von Kreuzreaktionen
PR-10	„pathogenesis-related protein family 10“; Bet-v-1-homologe Proteine mit Abwehrfunktion in Pflanzen (u. a. in Baumpollen, Nahrungsmitteln)
Pru p 3	Lipidtransferprotein im Pfirsich, das für systemische Reaktionen bei Patienten im Mittelmeerraum verantwortlich ist
Rekombinant	mithilfe von gentechnisch veränderten (Mikro)Organismen hergestellt
Rekombinantes Allergen	häufig in <i>Escherichia coli</i> hergestelltes allergenes Protein ohne die bei nativen Allergenen vorkommenden Kohlenhydratseitenketten
Sensibilisierung	Allergiebereitschaft (nur bei korrespondierenden Symptomen relevant)
Tri a 19	ω -5-Gliadin im Weizen, verantwortlich für systemische Reaktionen und anstrengungsabhängige Anaphylaxie bei Weizenallergie

Tab. 9. Ausgewählte Nahrungsmittelallergene und ihre Quellen pflanzlicher Herkunft^{a,b}.

	Proteinfamilien					Speicherproteine (Proteinfamilien, Struktur)		
	Bet-v-1-Homologe	LTP	Profiline	Thaumatine	Oleosine	Prolamine	Cupine	
						2S Albumine	7/8S-Globulin (Vicilin)	11S-Globulin (Legumin)
Apfel	Mal d 1	Mal d 3	Mal d 4	Mal d 2				
Erdnuss	Ara h 8	Ara h 9 Ara h 16 Ara h 17	Ara h 5		Ara h 10 Ara h 11 Ara h 14 Ara h 15	Ara h 2 Ara h 6 Ara h 7	Ara h 1	Ara h 3
Haselnuss	Cor a 1	Cor a 8	Cor a 2		Cor a 12 Cor a 13	Cor a 14	Cor a 11	Cor a 9
Karotte	Dau c 1	Dau c 3	Dau c 4					
Kirsche	Pru av 1	Pru av 3	Pru av 4	Pru av 2				
Pfirsich	Pru p 1	Pru p 3	Pru p 4					
Sellerie	Api g 1		Api g 4					
Sesam					Ses i 4 Ses i 5	Ses i 1 Ses i 2	Ses i 3	Ses i 6 Ses i 7
Sojabohne	Gly m 4	Gly m 1	Gly m 3			Gly m 8	Gly m 5	Gly m 6
Weizen		Tri a 14	Tri a 12			Tri a 19 (ω-5-Gliadin)		

Allergenquellen (linke Spalte) mit Einzelallergenen (Tabellenspalten) und ihren Proteinfamilien (Kopfzeile). Fett gedruckt: bereits verfügbar zur In-vitro-Diagnostik, normal gedruckt: noch nicht verfügbar für eine differenzierende Diagnostik.

Tab. 10. Ausgewählte Nahrungsmittelallergene tierischer Herkunft^{a,c}.

	Proteinfamilien			
	Parvalbumine	Tropomyosine	Lysozyme/ α-Lactalbumine	Sonstige Proteine (diverse Familien)
Hühnerei			Gal d 4 (Lysozym C)	Gal d 1 (Ovomucoid, Trypsininhibitor) Gal d 2 (Ovalbumin, Serpin) Gal d 3 (Ovotransferrin, Conalbumin)
Fisch	Gad c 1 Cyp c 1	Ani s 3 ^b		
Krebs-/Weichtiere	Hom a 6	Cha f 1 Hom a 1 Met e 1 Pen a 1		
Kuhmilch			Bos d 4 (α-Lactalbumin)	Bos d 5 (β-Lactoglobulin, Lipocalin) Bos d 6 (Rinderserumalbumin) Bos d 8 (Kasein)
Säugetierfleisch				Galactose-α-1,3-Galactose (α-GAL) (Diasaccharid auf Proteinen (Rinderthryoglobulin)/Glykolipiden)

^aAllergenquellen (linke Spalte) mit Einzelallergenen (Tabellenspalten) und ihren Proteinfamilien (Kopfzeile). ^bDurch Befall mit dem Heringswurm (Anisakis) sind schwere allergische Reaktionen nach Genuss von befallenem Fisch beschrieben worden. Fett gedruckt: bereits verfügbar zur In-vitro-Diagnostik, normal/nicht fett gedruckt: noch nicht verfügbar.

Tab. 11. Frei zugängliche Internetquellen/-datenbanken und Informationen zur molekularen Allergologie [270].

Web-Link	Kurzbeschreibung
www.allergen.org	Offizielle Datenbank des WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee mit vereinfachter Suchfunktion
www.allergenonline.org	Nahrungsmittelallergendatenbank der Universität von Nebraska in Lincoln, Food Allergy Research and Resource Program (FARRP); sorgfältig gepflegte Einträge geordnet nach taxonomischer Zugehörigkeit der Allergenquellen
www.allergome.org	größte Datenbank zu Allergenmolekülen, initiiert von dem italienischen Allergologen Adriano Mari und seinem Team; z. T. Einträge von identifizierten Einzelallergenen vor ihrer offiziellen Namensgebung
www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/	Datenbank zu Allergenfamilien (Proteinfamilien) der Medizinischen Universität Wien, Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung im Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie
www.thermofisher.com/diagnostic-education/hcp/de/de/resource-center/allergen-encyclopedia.html	umfangreiche Datenbank für Allergenextrakte und -moleküle mit zusätzlichen klinischen Informationen eines Diagnostikaherstellers

Tab. 12. Beispiele für klinische Muster und molekulare diagnostische Empfehlungen [59].

Klinisches Bild	Klinischer Verdacht	IgE-Diagnostik
Anaphylaxie nach Anstrengung	anstrengungsabhängige Weizenallergie	Tri a 19 (w-5-Gliadin)
„Katzen-Schweinefleisch-Syndrom“	Allergie gegen tierische Serumalbumine	Fel d 2 oder Bos d 6
Verzögerte Fleischallergie (z. B. Urtikaria)	Sensibilisierung gegen Galactose- α -1,3-Galactose (α -GAL)	α -GAL (Rinderthymoglobulin)
Allergie z. B. auf Weintrauben, Beeren, Salat	Sensibilisierung gegen Lipidtransferproteine (LTP)	Pru p 3 (Pflirsich-LTP)
Orales Allergiesyndrom (OAS) häufig auf Nüsse, Kern- und Steinobst etc., ggf. systemische Reaktionen auf Soja (nativ)	Sensibilisierung gegen Bet-v-1-Homologe (PR-10-Proteine)	Bet v 1 und ggfs. Gly m 4
OAS nach untypischen pflanzlichen Nahrungsmitteln (Melone, Exoten wie Litschi, Zitrusfrüchte)	Sensibilisierung gegen Profilin	Pru p 4 (oder Bet v 2, Phl p 12, Hev b 8)

mus, Hauterkrankungen im Testareal und die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Hauttest. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird statt eines Hauttests häufig spezifisches IgE im Serum gegen allergene Nahrungsmittel bestimmt.

Häufige Nahrungsmittelallergenquellen mit geringem Gefährdungspotenzial

Klinisch leichte Reaktionen (z. B. oropharyngeale Symptome bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie) sollten mit vertretbarem Aufwand und in der üblichen diagnostischen Reihenfolge (Anamnese, Hauttest, In-vitro-Diagnostik) geklärt werden.

Beispiel: Bei Verdacht auf eine birkenpollenassozierte Nahrungsmittelallergie sollte ein Prick-Test mit einem Birkenpollen-Extrakt durchgeführt werden und/oder ein spezifischer IgE-Test gegen das Birkenpollen-Hauptallergen Bet v 1. Handelsübliche Obst- oder Gemüseextrakte sind bei birkenpollenassoziierter Nahrungsmittelallergie aufgrund instabiler Allergene oft ungeeignet. Die Hauttestung mit frischen nativen Nahrungsmitteln im Prick-zu-Prick-Test ist sensitiver aber wenig spezifisch. Ein ungezieltes Screening (auch serologisch) zum Beispiel sämtlicher Obst- und Gemüsesorten oder der verfügbaren Einzelallergene bei birkenpol-

Tab. 13. Probleme der Bewertung spezifischer IgE-Ergebnisse.

Technische und methodische Fehler (Gründe für falsch-positive und falsch-negative Resultate)
– mangelnde Qualität der Reagenzien (z. B. Allergenextrakte bzw. ihre Extraktion, Kopplung und Stabilität) – Laborfehler
Interpretationsfehler (Gründe für klinisch nicht relevante Resultate)
– stark erhöhtes Gesamt-IgE mit multiplen Sensibilisierungen – hohe Nachweisempfindlichkeit – kreuzreaktive IgE-Antikörper

IgE = Immunglobulin E.

lenassoziierter Kreuzsensibilisierung wird daher nicht empfohlen [41].

4.2.1.2. Definitionen und Konzepte zur Allergenauswahl

Potenzielle Vor- und Nachteile einer In-vitro-Diagnostik mit Extrakten oder Einzelallergenen sind für jede Allergenquelle oder jedes Einzelallergen getrennt zu definieren (Informationen in Tab. 11) [42].

Folgende Argumente sprechen für den Einsatz von Einzelallergenen:

- erhöhte Testempfindlichkeit, niedrigere Quantifizierungsgrenze („limit of quantitation“, LoQ) [43] durch bestimmte Einzelallergene, insbesondere wenn sie im (Nahrungsmittel-)Extrakt unterrepräsentiert sind oder fehlen (Beispiele: historisch das Sojaprotein Gly m 4 [44], Weizengluten Tri a 19, Apfelprotein Mal d 1, Zuckerepitop Galactose- α -1,3-Galactose auf Proteinen und Glykolipiden im Säugetierfleisch) [45],
- erhöhte Testtrennschärfe (analytische Spezifität oder Selektivität) bei Einzelallergenen von Allergenquellen, die aus komplexen Mischungen zahlreicher Allergene bestehen und mit einem erhöhten klinischen Risiko assoziiert sind (Beispiele: Ara h 2 der Erdnuss, Pru p 3 des Pflirsichs, Cor a 9 und 14 der Haselnuss, Act d 1 der Kiwi),

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

- bei mangelnder analytischer Spezifität von Extrakten (Kreuzreaktivität) erleichtert der IgE-Nachweis gegen typische kreuzreaktive Allergenmoleküle die Interpretation (Beispiele: Bet v 1 oder homologer Vertreter, Phl p 12 oder Pru p 4 als Profilin, Pru p 3 als Lipidtransferprotein (LTP), CCD („cross-reactive carbohydrate determinant“)-Komponente MUXF3).

Die derzeitige Mengenbegrenzung bei der Vergütung der IgE-Diagnostik kann in unklaren Fällen einer Nahrungsmittelallergie zu einer inakzeptablen Beschränkung eines notwendigen umfangreicheren Screenings führen.

Die Verwendung von Einzelallergenen für die IgE-Bestimmung ist vor allem durch ihre gesteigerte Testempfindlichkeit (niedrigere LoQ) und (analytische) Spezifität begründet: Sind Einzelallergene dadurch in der Lage, die In-vitro-Diagnostik zu verbessern, ist ihr Einsatz aus allergologischer Sicht sinnvoll und empfehlenswert.

4.2.1.3. Nahrungsmittel als Allergenquellen und ihre Allergene

Nahrungsmittel sind komplexe Allergenquellen und enthalten diverse (Glyko-/Lipo-) Proteine, die eigentlichen Allergene. Eine Relation ist somit über die biologische Verwandtschaft der betreffenden Nahrungsmittel und über die biochemische Ähnlichkeit der enthaltenden Allergene gegeben. Die Bedeutung der Allergenquellen (Tab. 7) hängt vom Alter der betroffenen Patienten und den regionalen und individuellen Essgewohnheiten ab.

4.2.1.4. Wichtige pflanzliche Proteinfamilien und ihre Allergene

Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Baumnüsse, Ölsaaten und Getreide können durch die enthaltenen Allergene zur Sensibilisierung führen [46].

Mittlerweile sind die wichtigsten Proteinfamilien und Einzelallergene pflanzlicher Nahrungsmittel identifiziert (Tab. 9). Sie werden zunehmend zur IgE-Diagnostik eingesetzt (Tab. 9, 12).

1. Bet-v-1-homologe PR-10-Proteine

Die in Mitteleuropa häufige Birkenpollenallergie beruht überwiegend auf einer Sensibilisierung gegenüber dem Hauptallergen Bet v 1, einem natürlichen Pflanzenstressprotein („pathogenesis-related protein family 10“, PR-10).

Ähnliche PR-10-Proteine kommen in Baumpollen von Hasel, Erle, Buche und Eiche, sowie in diversen Obst- und Gemüsesorten sowie Nüssen und Hülsenfrüchten vor (Tab. 9). Sie sind Grundlage birkenpollenassoziierter Kreuzreaktionen, zum Beispiel gegen Äpfel, Kirschen, Pfirsiche, Haselnüsse u. v. a. [41]. Die Symptome bleiben wegen des geringen Anteils der PR-10-Proteine an der Gesamtmasse sowie wegen ihrer fehlenden Hitze- und Verdauresistenz auf rohe Nahrungsmittel zumeist auf den Mund- und Rachenraum beschränkt. Im Einzelfall werden zum Beispiel durch größere Mengen des konsumierten Nahrungsmittels, Augmentationsfaktoren wie körperliche Belastung oder Matrixeffekte (Schutz des PR-10-Proteins durch andere Nahrungsmittelbestandteile) [47] auch bedrohliche systemische Symptome beobachtet (Beispiele: Gly m 4 in Soja, Ara h 8 in Erdnuss [48, 49], seltener auch Api g 1 in Sellerie, Dau c 1 in Karotten).

2. Lipidtransferproteine

Systemische Reaktionen durch Obst, Gemüse, Nüsse, Leguminosen und Getreide können auf einer Sensibilisierung gegenüber LTP beruhen. Vorwiegend im Mittelmeerraum beschrieben, entsteht eine primäre Sensibilisierung möglicherweise durch reife Pfirsiche [50]. Die strukturelle Ähnlichkeit des Pfirsich-LTP Pru p 3 mit den hitze- und säurestabilen LTP anderer pflanzlicher Lebensmittel (Kern- und Steinobst, aber auch Weintrauben, Heidelbeeren, Nüsse, Salat) kann für Kreuzreaktionen verantwortlich sein [51]. Inzwischen werden mehr und mehr Fälle auch in Nordeuropa und andernorts beobachtet [52]. Zum Sensibilisierungsnachweis genügt häufig das Leitallergen Pru p 3. Die klinische Relevanz einer LTP-Sensibilisierung muss individuell mit dem Patienten geklärt werden. Dazu dient die Vorgeschichte (klinische Reaktion) des Patienten oder im Zweifelsfall eine orale Provokation mit den

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

verdächtigten LTP-haltigen Nahrungsmitteln.

3. Samenspeicherproteine

Speicherproteine bezeichnen strukturell verwandte, gleichwohl variable, stabile und klinisch bedeutsame Nahrungsmittelallergene, zum Beispiel in Nüssen, Samen, Hülsenfrüchten (Leguminosen), zu denen auch Erdnuss, Sojabohne und Lupine zählen, und Getreide (Zerealien).

Anhand ihrer Struktur werden 2S-Albume aus der Prolamin- und Globuline aus der Cupinsuperfamilie unterschieden [53]. Die Globuline enthalten Viciline (7/8S-Globuline) und Legumine (11S-Globuline) (Tab. 9). Durch die stabile Struktur und den hohen Anteil am Gesamtprotein bereiten Speicherproteine selten Probleme bei der Diagnostik mit Extrakten. Durch ihre Stabilität gegenüber Hitze und Verdau sind sie mit erhöhtem Risiko für systemische Symptome assoziiert und eignen sich gut für einen Sensibilisierungsnachweis bzw. -ausschluss:

- Ara h 2, (falls negativ ggf. Ara h 1, 3 und 6) bei Erdnussallergie,
- Cor a 14 (falls negativ ggf. Cor a 9) bei Haselnussallergie,
- Jug r 1 bei Walnussallergie,
- Ber e 1 bei Paranussallergie,
- Ana o 3 bei Cashew- und Pistazienallergie,

Unter den Samenspeicherproteinen des Weizens ist das Tri a 19, das Omega-5-Gliadin, insbesondere mit der weizenabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie (wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis“ (WDEIA)) assoziiert [54, 55].

IgE gegen Speicherproteine erlauben wie die IgE-Diagnostik mit Extrakten von Nüssen, Samen und Hülsenfrüchten keine sichere Vorhersage des Auftretens klinischer Symptome.

4. Profiline

Profiline sind phylogenetisch stark konservierte Proteine und gelten als klinisch weniger relevante Allergene. Sensibilisierungen, häufig primär durch hohe Gräserpollenbelastung entstanden, betreffen durch ausgeprägte Kreuzreaktionen sämtliche Pollen und zahlreiche pflanzliche Nahrungsmittel (z. B. Äpfel, Karotten). Meistens ge-

nügt ein Vertreter (z. B. Gräserpollenprofilin Phl p 12, Birkenpollenprofilin Bet v 2 oder Pflirsichprofilin Pru p 4) zur IgE-Diagnostik. Bei exotischen Früchten abseits des Bet-v-1-Nahrungsmittelallergen-Clusters (z. B. Melonen, Banane, Avocado, Mango) kann ebenfalls eine Profilinsensibilisierung als Auslöser vorwiegend oropharyngealer Symptome zugrunde liegen [41]. Abgesehen vom OAS können sie in seltenen Fällen auch für schwere allergische Reaktionen verantwortlich sein [56].

Andere Allergene in pflanzlichen Nahrungsmitteln

Kreuzreaktive Kohlenhydratepitope:

Viele pflanzliche Nahrungsmittelallergene sind Glykoproteine mit kreuzreaktiven Kohlenhydrateseitenketten (CCD, u. a. in Pollen, pflanzlichen Nahrungsmitteln, Gliedertieren, Mollusken und gewissen pathogenen Helminthen). Ihre IgE-Bindung bleibt meist ohne klinische Relevanz [57]. Im Hauttest reagieren sie nicht, erschweren aber die serologische IgE-Diagnostik mit Extrakten oder natürlichen, CCD-tragenden Einzelallergenen durch klinisch meist irrelevante Resultate. Zum Screening auf CCD-spezifisches IgE eignen sich Bromelain, Meerrettichperoxidase oder das N-Glykan MUXF (CCD-Einzelallergenkomponente des Bromelains ohne Peptidanteil) (Tab. 8).

Oleosine: Oleosine kommen in fettreichen Pflanzen als Allergene vor. Als lipophile Proteine sind sie in wässrigen Extrakten von Hülsenfrüchten (z. B. Erdnuss), Saaten (z. B. Sesam) und Baumnüssen (z. B. Haselnuss) unterrepräsentiert, und die extraktbasierte Diagnostik kann falsch-negative Resultate zeigen [58]. Bei dieser Konstellation ist eine Testung der nativen Nahrungsmittel im Hauttest angezeigt.

Thaumatine und Enzyme: Thaumatinverwandte Proteine sind thermo- und verdauungsstabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene [59], zum Beispiel in Kirschen (Pru av 2), Äpfeln (Mal d 2), Kiwi (Act d 2), Banane (Mus a 4), Pflirsich (Pru p 2), Tomate, Paprika und Walnuss. Sie stehen bisher für die Diagnostik nur vereinzelt zur Verfügung (Act d 2, ImmunoCAP ISAC®). Die Häufigkeit von Sensibilisierungen oder klinisch re-

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

levanten Reaktionen ist unklar. Dasselbe gilt für eine Reihe von Enzymen, die in pflanzlichen Nahrungsmitteln (z. B. exotischen Früchten) vorkommen.

Weitere Beispiele für Komponenten-Diagnostik bestimmter Allergene

Weizen: Weizen stellt sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter ein relevantes Nahrungsmittelallergen dar. Es wird mit einer Prävalenz von 0,4 – 4% angegeben [60, 61]. Die Sensibilisierungen sind bei Kindern häufiger nicht klinisch relevant [62]. Das Bäckerasthma oder die weizenabhängige, anstrengungsinduzierte Anaphylaxie sind wichtige klinische Bilder einer Weizenallergie bei Erwachsenen. Da das Gesamtextrakt des Weizens, unter anderem aufgrund der starken Kreuzreaktivität zu Gräserpollen, häufig falsch positiv ist, andere Allergene jedoch unterrepräsentiert sein können, empfiehlt sich eine Einzelkomponentenbestimmung. Das bestbeschriebene Einzelallergen ist das omega-5-gliadin, welches, neben weiteren Gliadinen, auf eine anstrengungsassoziierte Weizenallergie hindeuten kann. Hierbei kommt es oft erst nach dem Verzehr größerer Mengen von Weizen in Kombination mit Anstrengung und/oder anderen Kofaktoren zur Auslösung einer allergischen Reaktion [63]. Das Weizen-LTP (Tri a 14) ist ebenfalls ein wichtiger Marker und vermutlich nicht kreuzreaktiv mit Pollen [64].

Sellerie: Eine Sensibilisierung gegen Sellerie ist häufig aufgrund einer Kreuzreaktion gegenüber Birken- und weniger häufig auf Beifußpollen assoziiert. Verschiedene Allergene, sowohl im Stangen- als auch im Knollensellerie sind beschrieben, z. B. ein Bet-v-1-Homolog (Api g 1) und ein nsLTP (Api g 6) im Knollensellerie, aber auch ein nsLTP (Api g 2) im Stangensellerie [65]. Die Symptomatik einer Sellerieallergie kann von milden bis zu anaphylaktischen Reaktionen variieren. Bei gleichzeitig bestehender Beifußpollenallergie sind schwere klinische Reaktionen auf Sellerie beschrieben, wobei das hierfür verantwortliche Allergen bisher unbekannt ist [64].

4.2.1.5. Häufige Nahrungsmittelallergene tierischen Ursprungs

Proteine tierischen Ursprungs aus diversen Allergenquellen können ebenfalls Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmittel verursachen. Häufig stabil gegenüber Hitze und Verdauung, sind sie meistens für systemische allergische Reaktionen verantwortlich.

Ihre strukturelle Ähnlichkeit bedingt serologische Kreuzreaktionen innerhalb einer Proteinfamilie, deren klinische Relevanz sich nicht am Testresultat ablesen lässt. Aufgrund der komplexen Sensibilisierungsmuster und guten Repräsentanz der Proteine genügt häufig eine Diagnostik mit den Extrakten.

Hühnerei: Die wichtigsten Allergene im Eiklar wurden identifiziert (Gal d 1, 2, 3, 4) [66]. Sensibilisierungen gegen das Majorallergen Gal d 1 sind aufgrund seiner Hitzeresistenz mit persistierender Hühnereiallergie assoziiert. Ist das IgE im Verlauf einer Hühnereiallergie nicht mehr nachweisbar, kann das ein Hinweis auf beginnende Toleranz sein. Trotz klinisch relevanter Hühnereiallergie (auch bei Gal-d-1-Sensibilisierung) verträgt ein Großteil der Betroffenen Ei in verbackener Form [67].

Kuhmilch: Komplexe Sensibilisierungsmuster gegen überwiegend stabile Kuhmilchproteine und deren gute Repräsentanz im Kuhmilchextrakt sind Gründe für die Verwendung des Gesamtextrakts zur Diagnostik [68]. Bestimmte Einzelallergene wie Bos d 8 (Kasein) sind aufgrund ihrer Stabilität mit persistierender Kuhmilchallergie und Reaktionen auf verarbeitete Milch(produkte) assoziiert. Ein sinkendes oder fehlendes IgE kann ein Hinweis auf einsetzende Toleranz sein. Auch Kuhmilch wird in verbackener Form von einem Großteil der Kuhmilchallergiker vertragen.

Fleisch: Allergien auf Säugetierfleisch, besonders nach rohen oder unzureichend gegarten Fleischprodukten, können durch Sensibilisierungen gegen Serumalbumine entstehen. Aufgrund der hohen Kreuzreaktivität genügt die IgE-Bestimmung gegen ein repräsentatives Serumalbumin (z. B. Fel d 2 der Katze, Bos d 6 vom Rind). Eine andere Quelle für allergische Reaktionen nach Fleischgenuss ist ein bei Säugetieren, aber

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

nicht bei Primaten vorkommendes Kohlenhydratepitop (CCD): α -Gal. Das Disaccharid findet sich auf Proteinen sowie wahrscheinlich auf Glykolipiden und ist für verzögerte urtikarielle und schwere anaphylaktische Reaktionen nach rotem Fleisch verantwortlich [69]; Geflügelfleisch wird dagegen vertragen. Bei Verdacht auf eine Fleischallergie sind IgE-Bestimmungen gegen Albumine, gegen α -Gal (Ro307, ImmunoCAP®, ThermoFisher) und die vermutete Fleischsorte sinnvoll [70].

Fisch: Allergische Reaktionen nach Fisch beruhen häufig auf einem Majorallergen aus der Gruppe der Parvalbumine (z. B. Gad c 1 vom Dorsch, Cyp c 1 vom Karpfen), die eine starke Homologie aufweisen. Da zusätzliche speziesspezifische Fischallergene sensibilisieren können, ist eine Extrakt-diagnostik mit der verdächtigsten Fischart empfehlenswert [71]. Die hohe Stabilität der meisten Fischallergene gegenüber Hitze und Verdauung und die großen Mengen am Gesamtprotein erklären ihre Gefährlichkeit: Kleinste Mengen können als Auslöser für systemische Reaktionen genügen. Bei dem sogenannten „fish-chicken-syndrom“ kann es zu einer klinisch relevanten Kreuzallergie zwischen Fisch und Hühnerfleisch kommen. Als zugrundeliegende Proteine wurden hier das Parvalbumin, Enolase und Aldolase beschrieben [72].

Krebs-, Weichtiere und Insekten: Als wichtiges Majorallergen von Krusten- und Schalentieren gilt das Tropomyosin, ein Muskelprotein mit hoher Kreuzreaktivität. Neben der Bestimmung dieses Majorallergens (z. B. Pen a 1, Tropomyosin der Garnele) ist die Verwendung von Extrakten des verdächtigsten Tieres aufgrund zusätzlicher Allergene empfehlenswert [73]. Garnelen können auch Auslöser anstrengungsassoziierter Anaphylaxien sein [74]. Hausstaubmilbenallergiker mit Sensibilisierungen auf Tropomyosin, dem Minorallergen Der p/f 10, können allergisch auf Krustaceen reagieren. Das ist jedoch nicht regelhaft der Fall. Bei Hausstaubmilben- und Insektenallergikern kann der Trend zu „edible insects“ aufgrund möglicher Kreuzreaktivitäten zu schweren Nahrungsmittelreaktionen führen [75].

4.2.1.6. Interpretation der serologischen IgE-Diagnostik

Spezifisches IgE gegen Nahrungsmittelallergene kann nur bei Kenntnis der klinischen Reaktion des Patienten erfolgreich interpretiert werden (Tab. 13).

Folgende Fehler sind bei der Interpretation möglich:

- Sensibilisierungen ohne korrespondierende Symptome werden als Allergie fehlgedeutet.
- Fehlende oder kaum im Extrakt vorhandene Allergene können falsch-negative oder zu niedrige IgE-Werte bedingen.
- Laborfehler können sowohl falsch-negative als auch falsch-positive Befunde verursachen.
- Bei der Interpretation quantitativer IgE-Konzentrationen ist das Gesamt-IgE zu berücksichtigen: Sehr hohes Gesamt-IgE (z. B. > 2.000 kU/l bei Patienten mit atopischem Ekzem) ist häufig mit zahlreichen Sensibilisierungen fraglicher klinischer Relevanz verknüpft.
- Bei niedrigem Gesamt-IgE (z. B. < 20 kU/l) können auch geringe spezifische IgE-Werte diagnostisch bedeutsam und der Nachweis bzw. Ausschluss einer Sensibilisierung erschwert sein.

Fazit

Der spezifische IgE-Nachweis entspricht einer IgE-vermittelten Sensibilisierung, die nur bei übereinstimmender Anamnese oder positiver kontrollierter Provokation klinische Relevanz bekommt.

4.2.2. Zelluläre Verfahren zum IgE-abhängigen Sensibilisierungsnachweis

IgE-vermittelte Sensibilisierungen lassen sich indirekt auch mithilfe eines Basophilaktivierungstests (BAT) nachweisen. Die Tests sind derzeit noch aufwendig, kostenintensiv und bislang noch nicht mit Allergenen eines jeden Nahrungsmittels zur In-vitro-Diagnostik bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergien (z. B. bei ungewöhnlich niedrigem Gesamt-IgE, < 20, < 10, < 5 kU/l) hilfreich.

Aktuelle Daten legen nahe, dass bei primärer NMA z. B. gegen Erdnuss oder Baumnüsse der BAT (bei 10 u. 100 ng/ml) zwischen klinisch relevanten und stummen

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Sensibilisierungen unterscheiden kann [76, 77, 78]. Des Weiteren gibt es bereits vielversprechenden Ansätze, den BAT arbeits- und kostensparend automatisiert einzusetzen.

4.3. Hauttestungen

T. Zuberbier und Z. Szépfalusi

Welches Hauttestverfahren ist zur Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie besonders geeignet? Was ist bei Hauttestungen im Rahmen der Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie zu beachten?

Hauttestungen sind zentraler Bestandteil der Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie. Dabei ist der Prick-Test das bevorzugte Hauttestverfahren. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität können je nach verwendetem Material (Extrakt, native Nahrungsmittel) variieren. Der Prick-Test ist in der Regel sicher und die Resultate sind innerhalb von 20 Minuten verfügbar.

Kontraindikationen

Kontraindikationen für Hauttestungen sind:

- Hauterkrankungen im Testareal,
- Einnahme von Medikamenten, die das Hauttestergebnis beeinflussen (z. B. Antihistaminika (H1-Rezeptorantagonisten)),
- Vorliegen einer Urticaria factitia sowie
- eine schwere anaphylaktische Reaktion auf das zu untersuchende Nahrungsmittel in der Anamnese (relative Kontraindikation).

Einschränkungen bei der Verwendung kommerzieller Extrakte und Kriterien für ihren Einsatz

Viele kommerzielle Nahrungsmittelextrakte sind in Bezug auf den Allergengehalt

nicht standardisiert. Bei Kindern mit atopischem Ekzem und Nahrungsmittelallergie zum Beispiel gegen Milch, Ei oder Erdnüsse haben die Hauttestungen eine hohe diagnostische Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert („negative predictive value“, NPV), jedoch einen begrenzten PPV. Hauttestungen mit Extrakten pflanzlicher Lebensmittel (Früchte, Gemüse) besitzen häufig (wenn auch nicht immer) eine ungenügende Testempfindlichkeit und diagnostische Sensitivität. Endogene enzymatische Prozesse führen zu einer Degradation wenig stabiler allergener Proteine im Extrakt (z. B. Bet-v-1-homologe Nahrungsmittelallergene). Zudem kommen wichtige allergene Komponenten teilweise in niedriger Konzentration vor. In diesen Situationen bietet die Prick-zu-Prick-Testung mit frischen Nahrungsmitteln eine Alternative zu den kommerziellen Extrakten (Tab. 14).

In der Praxis ist bei Verdacht auf eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie die Hauttestung mit Pollenextrakten sinnvoll. Kommerzielle Lösungen können bei denjenigen Nahrungsmitteln verwendet werden, die aufgrund von Studien eine hohe Testempfindlichkeit und diagnostische Sensitivität in der Nahrungsmittelallergiediagnostik gezeigt haben, wie zum Beispiel Fischextrakt. Bei Obst, Gemüse und Fleisch gilt dagegen, dass die Prick-zu-Prick-Testung mit nativen Nahrungsmitteln empfindlicher, somit diagnostisch sensitiver, aber auch unspezifischer ist.

Vor- und Nachteile der Testung mit nativem Material

Eine Hauttestung mit nativem Material kann auch hilfreich sein, um Originalgerichte zu testen. Anhand eines Hauttests zum Beispiel mit einem gekochten gemischten Originalgericht kann eingeschätzt werden, ob und wie dann die möglichen Einzelbestandteile zu untersuchen sind. Darüber hinaus bietet der Hauttest die Möglichkeit, die in der Mahlzeit verarbeiteten Lebensmittel mit möglichen Änderungen ihrer Allergenität zu testen.

Der Nachteil der Hauttestung mit nativem Material liegt in der niedrigen diagnostischen Spezifität. So können zum Beispiel aufgrund des irritativen Potenzials nativer Nahrungsmittel falsch-positive Resultate

Konsenterte Aussagen

Das bevorzugte Hauttestverfahren zur Diagnostik einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie ist der Haut-Prick-Test.	starker Konsens
Scratch-Testungen, Reibteste, Intrakutantestungen und geschlossene Epikutantestungen (Atopie-Patch-Test) werden für die Routinediagnostik einer Nahrungsmittelallergie nicht empfohlen.	Konsens
Je nach Stabilität und Sicherheit der Nahrungsmittelallergene soll mit kommerziellen Testlösungen oder nativen Nahrungsmitteln getestet werden.	starker Konsens

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Tab. 14. Übersicht zur Eignung von Prick-Test-Materialien [271]^c.

	Kommerzieller Extrakt	Nativtestung geeignet ^a	Nativtestung bedingt geeignet ^b
Nahrungsmittel tierischer Herkunft			
Fisch	+	+	
Fleisch	(+)	+	
Hühnerei	+	+	
Meeresfrüchte und Schnecken	+	+	
Milch	+	+	
Nahrungsmittel pflanzlicher Herkunft			
Ananas			+
Apfel		+	
Zerealien	(+)	+	
Erdbeeren			+
Erdnüsse	+	+	
Gewürze			+
Haselnüsse	+	+	
Karotte		+	
Kiwi			+
Litschi		+	
Mango		+	
Ölsaaten (z. B. Mohn, Sesam)		+	
Pfirsich		+	
Sellerie	(+)	+	
Senf			+
Soja	(+)	+	
Tomate			+
Weintraube		+	
Zuckerschote		+	

^aIdealerweise Kontrollpersonen wegen möglicher irritativer Komponenten testen (Testung von Kontrollpersonen mit nicht zugelassenen Testpräparationen ist nach AMG in Deutschland nicht legal). ^bHöheres irritatives Potenzial. ^cDaten zur Qualität der kommerziellen Extrakte liegen nur für einzelne Nahrungsmittel Pricktest-Lösungen einzelner Hersteller vor [271], daher kann diese Tabelle auch nur eine begrenzte Auskunft geben. Sie lässt keine Extrapolation auf die Performance der Testallergene gleicher Allergenquellen anderer Hersteller zu.

auftreten. In seltenen Fällen können native Nahrungsmittel bei der Hauttestung systemische allergische Reaktionen auslösen. Zudem ist dieses Testprinzip nicht standardisiert, respektive standardisierbar.

Andere Hauttestungen und deren Stellenwert

Intrakutane Testungen mit Nahrungsmitteln haben in der Praxis keinen Stellenwert, da sie eine erheblich höhere Gefährdung darstellen und falsch-positive Reaktionen auftreten können. Der Atopie-Patch-Test mit frischen Nahrungsmitteln zum Beispiel aufgrund des Verdachts, dass ein atopisches Ekzem durch Nahrungsmittelallergenquellen

aggraviert wird, bietet nur selten eine wertvolle Zusatzinformation.

In der Zukunft wird die Verwendung von frischen Nahrungsmitteln bei Hauttestungen eine höhere Bedeutung bekommen, da die Anzahl der kommerziell erhältlichen Extrakte zurückgeht, seit diese aufgrund europäischer Rechtslage als Arzneimittel zugelassen werden müssen. Die damit verbundenen hohen Kosten bei gleichzeitig sinkenden Verkaufszahlen führen dazu, dass überwiegend nur noch die häufiger nachgefragten Allergenquellen von Herstellern angeboten werden [41, 79, 80, 81, 82]. Ein Überblick über die in Deutschland zugelassenen Nahrungsmittel-Testallergene ist der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts zu entnehmen

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

(<https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/pricktest/pricktest-node.html>).

4.4. Diagnostische Eliminationsdiät und Provokationstestungen

L. Lange, S. Lau, I. Reese und C. Schäfer

Was ist eine diagnostische Eliminationsdiät und wie lange sollte sie durchgeführt werden? Welche Bedeutung hat eine Nahrungsmittelallergen-Provokationstestung und wie sollte sie durchgeführt werden?

4.4.1. Eliminationsdiät

Eine diagnostische Eliminationsdiät beinhaltet eine kontrollierte Vermeidung von Nahrungsmitteln für einen bestimmten Zeitraum. Sie sollte auch bei chronischen Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis nur in Ausnahmefällen länger als ein bis maximal zwei Wochen dauern. Für nicht-IgE-vermittelte Reaktionen können längere Zeiträume (4 – 6 Wochen) erforderlich sein. Es gibt Hinweise, dass eine längerfristige Elimination bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie, wenn zuvor nur Spätsymptome bestanden haben, das Risiko für das Auftreten von Sofortreaktionen bei Wiedereinführung erhöht [83, 84, 85, 86, 87]. Auch bei bestehen-

der Sensibilisierung aber noch vorhandener Toleranz kann eine Elimination zur Allergieentwicklung führen [88]. Sie sollte daher in diesen Fällen vermieden werden.

Die detaillierte (vollständige) Dokumentation anhand eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs über die Zeit der Elimination ermöglicht die Überprüfung im Hinblick auf Diätfehler. Ein Wiederauftreten der Symptomatik bei Diätfehlern erhärtet die Verdachtsdiagnose, ein Ausbleiben von Beschwerden stellt sie in Frage und weist auf eine (partielle) Toleranz hin.

Im Anschluss an die diagnostische Eliminationsdiät sollte bei Ausbleiben der Symptomatik oder deutlicher Besserung eine Nahrungsmittelprovokation unter Arztaufsicht erfolgen.

Wenn unter diagnostischer Karenzkost keine Symptombesserung eintritt, ist der Umfang der Diät sorgfältig zu überprüfen. Entweder handelt es sich um eine nahrungsmittelunabhängige Symptomatik oder es wurden nicht alle möglichen Auslöser identifiziert und daraufhin eliminiert oder Augmentationsfaktoren beeinflussen die Reaktivität.

Einsatz therapeutischer Säuglingsnahrungen während der Diagnostik

Nichtgestillte Säuglinge mit Verdacht auf Kuhmilchallergie benötigen für die Zeit der diagnostischen Elimination einen Kuhmilchersatz in Form einer extensiv hydrolysierten Säuglingsnahrung oder einer Aminosäurenformula, die individuell ausgewählt werden sollte (s. auch bei 5.3.). Ändern sich die Symptome trotz sorgfältig kontrollierter Eliminationsdiät nicht, ist eine Allergie gegenüber den gemiedenen Nahrungsmitteln höchst unwahrscheinlich. In diesem Fall sollten diese Nahrungsmittel wieder in den Speiseplan aufgenommen werden, um eine gesicherte Nährstoffdeckung zu gewährleisten und unnötige diätetische Einschränkungen zu vermeiden.

4.4.2. Nahrungsmittelprovokationen

In der Regel sind kontrollierte orale Provokationen notwendig, um die Diagnose Nahrungsmittelallergie zu sichern oder eine klinische Toleranz zu beweisen (Tab. 15).

Kernaussagen Diagnostische Eliminationsdiät und Provokationstest – 4.4

Die orale Nahrungsmittelprovokation (besonders die doppelblind placebokontrolliert durchgeführte) ist der Goldstandard in der Diagnostik IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien.	starker Konsens
Bei Hinweisen auf Augmentationsfaktoren sollen diese bei der Provokation berücksichtigt werden.	starker Konsens
Nahrungsmittelprovokationen sollen bei entsprechender Indikation durchgeführt werden, um eine Allergie zu bestätigen oder auszuschließen. Die Provokation ist die Grundlage für eine sichere Erweiterung der Nahrungspalette, ermöglicht die Beratung hinsichtlich einer angemessenen Allergenmeidung und eine Einschätzung des Risikos für schwere Reaktionen (Anaphylaxie).	Konsens
Auf eine negative orale Nahrungsmittelprovokation sollte eine repetitive Kumulativ-Gabe des getesteten Nahrungsmittels in einer alters- und alltagsangepassten Menge frühestens am nächsten Tag folgen, um die klinische Toleranz zu bestätigen.	starker Konsens
Orale Nahrungsmittelprovokationen sollen in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden, in denen Notfallmaßnahmen unmittelbar verfügbar sind. Bei Provokation mit hohem Risiko für schwere allergische Reaktionen soll darüber hinaus intensivmedizinische Unterstützung verfügbar sein.	starker Konsens

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Zusätzlich konnte wiederholt gezeigt werden, dass unabhängig vom Ausgang einer oralen Nahrungsmittelprovokation die Lebensqualität der Patienten steigt [89]. Das Vorgehen bei Nahrungsmittelprovokationen wird in nationalen (GPA-Manual: https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Zeitschriften/GPA-SH_Nahrungsmittelallergie_oA.pdf) und internationalen Leitlinien (EAACI, PRACTALL-Konsensuspapier) detailliert beschrieben. Auf die Besonderheiten von Provokationen bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien geht die Leitlinie „Nahrungsmittelallergie infolge immunologischer Kreuzreaktivitäten mit Inhalationsallergenen“ ein [41].

Entscheidungskriterien und Einflussfaktoren

Die Empfehlungen enthalten diverse Variablen, die berücksichtigt werden müssen, um patientengerechte individuelle Provokationen durchführen zu können:

- Auswahl von Patienten,
- Sicherheitsaspekte,
- Art und Menge des zu verabreichenden Nahrungsmittels,
- Zeitabstände zwischen den einzelnen Gaben,
- Kriterien zur Beurteilung,
- Beobachtungszeiträume und
- Rezepturen.

Bei der Provokation kreuzreaktiver Nahrungsmittel zu Inhalationsallergien bzw. bei Provokationen im Erwachsenenalter sollten weitere Aspekte beachtet werden:

- mögliche Kumulationseffekte während des Pollenflugs,
- veränderte Reaktionslage durch Augmentationsfaktoren (körperliche Anstrengung, Infekte, Medikamenteneinnahme und Alkoholkonsum) sowie
- Begleiterkrankungen (z. B. instabiles Asthma bronchiale, Mastozytose).

Durchführung und Interpretation oraler Provokationstestungen

Nahrungsmittelprovokationen können offen oder blind (einfach- oder doppelblind) durchgeführt werden. Bei pollenassoziiierter Nahrungsmittelallergie kann eine sequenzielle mukosale und systemische Provokation zum Einsatz kommen. Eine offene orale Provokationstestung erlaubt lediglich bei negativem Resultat eine eindeutige Aussage. Insgesamt wird die doppelblind placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation („double-blind placebo-controlled food challenge“, DBPCFC) als Goldstandard für die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie angesehen.

Eine negative Nahrungsmittelprovokation sollte durch eine repetitive Gabe der kumulativen Menge frühestens am Folgetag bestätigt werden. DBPCFC sind zeit- und personalaufwendig. Insofern kann eine negative offene Provokation einen sinnvollen ersten Schritt darstellen, um eine Nahrungsmittelallergie auszuschließen. Bei Patienten mit mäßiggradigem oder schwerem atopischem Ekzem sind DBPCFC offenen Provokationen vorzuziehen. Sie sollten ebenfalls erfolgen, wenn die Beschwerden subjektiv, verspätet oder atypisch bzw. wenn die Patienten oder die Eltern ängstlich sind. Darüber hinaus ist ihr Einsatz bei allen wissenschaftlichen Untersuchungen sinnvoll, zum Beispiel um die entsprechende klinische Relevanz und die Potenz der verschiedenen Allergene aufzuzeigen sowie Schwellendosiswerte der unterschiedlichen Nahrungsmittelallergenquellen zu bestimmen. Das verabreichte Nahrungsmittel sollte in

- Geschmack,
- Geruch,
- Textur und

Rationale der Nahrungsmittelprovokation	
Indikation	Rationale
Häufige Indikationen für eine orale Nahrungsmittelprovokation	1. Grundlage für eine fundierte Therapieplanung, einschl. einer lebensmittel- und nährstoffbasierten Empfehlung
	2. Unklare diagnostische Situation trotz detaillierter Anamnese und Testresultate
	3. Vermutete allergische Reaktion, bei der der Auslöser trotz Allergiediagnostik unklar bleibt (Reaktion nach zusammengesetzter Mahlzeit)
	4. Nachweis einer Sensibilisierung, aber das entsprechende Nahrungsmittel wurde bisher nie oder nur in kleinen Mengen konsumiert
	5. Bestätigung der klinischen Relevanz nach Besserung der klinischen Symptome, zum Beispiel atopische Dermatitis, unter Eliminationsdiät
	6. Nachweis einer natürlichen Toleranzentwicklung
	7. Nachweis der Wirksamkeit einer kausalen Therapie, zum Beispiel orale Immuntherapie im Rahmen der klinischen Forschung
Starker Konsens	

Tab. 15. Vorgehen bei Provokationstestungen.

Design der Provokation offen vs. verblindet (einfach oder doppelblind) titriert vs. Einschnitt		Das Design sollte nach Indikation und Zweck der Provokation ausgewählt werden
Zubereitung der Provokationsmahlzeit		Die Provokationsmahlzeit sollte möglichst realistisch die übliche essbare Form des Nahrungsmittels beinhalten, das die Reaktion auslöste. Eine übliche Zielmenge sind 3 – 5 g des Nahrungsmittelproteins. Verarbeitung des Nahrungsmittels und Einbindung in eine Matrix kann die Allergenität deutlich beeinflussen, z. B. bei rohem oder verbackenem Ei. Bei Provokationen zur Bestätigung einer pollenassozierten Nahrungsmittelallergie sollte möglichst frisches Obst und Gemüse zum Einsatz kommen, da die auslösenden Proteine in der Regel hitzelabil sind.
Wahl der Matrix		Es sollte klar darauf geachtet werden, dass keine weiteren Allergene, auf die der Patient reagiert, in der Mahlzeit enthalten sind. Es sollten möglichst wenige Zutaten verwendet werden. Bei Placebomahlzeiten sollten die sensorischen Eigenschaften denen des Testnahrungsmittels möglichst weitgehend entsprechen.
Dosierung	Anzahl der Dosen	In den meisten Fällen sollte eine Titration in sieben halblogarithmischen Schritten gewählt werden. Wenn eine negative Provokation erwartet wird und keine Sicherheitsbedenken bestehen, kann eine einzelne Dosis angemessen sein.
	Anfangsdosis	Im klinischen Alltag ist eine Anfangsdosis von 3 mg Nahrungsmittelprotein für die meisten Nahrungsmittel passend. Kleinere Dosen sollten für Schwellendosisprovokationen und Hochrisikopatienten gewählt werden.
	maximale Dosis	Entsprechend einer altersangepassten Portion sind 3 g Nahrungsmittelprotein für die meisten Nahrungsmittel passend.
	kumulative Gesamtdosis	Es sollte die Gabe einer kumulativen Gesamtdosis am nächsten oder einem anderen Tag erfolgen, da einige Patienten erst bei der repetitiven Gabe reagieren.
	Zeitintervall zwischen den Dosen	20 – 30 Minuten, sollte aber angepasst werden entsprechend der Vorgeschichte.

- Darreichungsform (Konsistenz, Farbe und Form)

verblindet sein. Placebo und Verum sollten sich in der Sensorik nicht unterscheiden.

Je höher die Erwartungshaltung des Patienten in Hinblick auf eine positive Reaktion ist (überängstliche oder stark auf ein Nahrungsmittel fixierte Patienten), desto eher sollte erwogen werden, das übliche Verhältnis von Verum zu Placebo von 1 : 1 in Richtung von mehr Placeboprovokationen zu verändern, um Noceboreaktionen besser als solche zu identifizieren und zu vermeiden [90].

Um schwere Reaktionen zu vermeiden, erhalten die Patienten das entsprechende Nahrungsmittel in titrierter Form, meist mit halblogarithmischen Steigerungen in Zeitintervallen von 20 – 30 Minuten. Für viele Nahrungsmittel wie Kuhmilch, Hühnerlei, Erdnuss und Baumnüsse haben sich Mengen zwischen 3 mg und 3 g (bezogen auf den Proteinanteil des verabreichten Nahrungsmittels) in der klinischen Praxis als ausreichend erwiesen [91].

Nahrungsmittelprovokationen werden normalerweise abgebrochen, sobald sich

klinisch objektivierbare Reaktionen zeigen, bzw. sind dann beendet, wenn die letzte verabreichte Menge und eine repetitive Gabe der kumulativen Gesamtdosis (z. B. am Folgetag) ohne klinische Symptome vertragen wurden. Treten subjektive Beschwerden auf, sollte die nächste Dosis zunächst bis zur Besserung ausgesetzt werden oder die letzte Dosis wiederholt werden. Sofortreaktionen treten überwiegend innerhalb von 2 Stunden nach der letzten Nahrungsmittelaufnahme auf. Ein atopisches Ekzem kann sich auch noch mehrere Stunden oder im Laufe des nächsten Tages nach Nahrungsmittelprovokation verschlechtern, daher ist die Untersuchung der Haut am Folgetag erforderlich. Urtikaria und/oder Angioödem sind die häufigsten Soforttypreaktionen, aber auch gastrointestinale, respiratorische oder kardiovaskuläre Beteiligungen kommen häufig vor. Auch gibt es allergenspezifische Unterschiede in der Häufigkeit von allergischen organbezogenen Symptomen, zum Beispiel sieht man häufig gastrointestinale Reaktionen wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen bei rohem Hühnerlei, aber auch bei Erdnuss [92].

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Sicherheitsaspekte

Aus Sicherheitsgründen sollen orale Provokationen nur dort stattfinden, wo allergische Reaktionen einschließlich der Anaphylaxie adäquat und altersentsprechend behandelt werden können. Das Personal soll in der frühzeitigen Erkennung und im Notfallmanagement geübt und erfahren sein. Alters- und gewichtsadaptierte Notfallmedikamente, die benötigt werden könnten, sollen vor Beginn der Provokation zum Beispiel in der Akte notiert und bereitgehalten werden. Für Patienten mit nicht-IgE-vermittelten Reaktionen sollten Provokationen entwickelt werden, die auf die individuellen Gegebenheiten zugeschnitten sind.

4.5. Mukosale Nahrungsmittelprovokationen als experimenteller Ansatz

Es gibt begrenzte Erfahrungen – auch in Hinblick auf die Anzahl an untersuchten Patienten und Kontrollen – mit mukosalen Nahrungsmittelprovokationen bei Erwachsenen, die bei isolierten gastrointestinalen Symptomen und Verdacht auf lokale gewebständige IgE-Produktion auf Schleimhäuten des Gastrointestinaltrakts (Ösophagus, Magen, Duodenum, Zölkum, Sigma/Rektum) mittels eines geeigneten konventionell endoskopischen oder mikroendoskopischen Verfahrens in spezialisierten Zentren durchgeführt werden [93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100]. Mit diesem experimentellen Ansatz soll zwischen NMA und funktioneller gastrointestinaler Erkrankung unterschieden werden. Dabei sind dieselben Sicherheitsaspekte zu berücksichtigen, wie für die orale Provokation beschrieben.

4.6. Alternative diagnostische Tests

J. Kleine-Tebbe, L. Klimek, V. Mahler und K. Nemat

Welche alternativen diagnostischen Verfahren gibt es? Welche Bedeutung haben alternative diagnostische Tests zur Sicherung einer Nahrungsmittelallergie?

Von manchen Ärzten und Heilpraktikern wird bei Verdacht auf nahrungsmittelabhängige Symptome eine Reihe alternativer diagnostischer Verfahren angewandt. Diese lassen sich in zwei Kategorien einteilen:

- Tests mit fragwürdiger theoretischer Basis, fehlender Validität und ohne Reproduzierbarkeit. Dazu gehören Bioresonanz, Elektroakupunktur, Haaranalyse, Iridologie, Kinesiologie und zytotoxischer Lebensmitteltest (ALCAT-Test). Diese Methoden sind weder technisch noch klinisch erfolgreich validiert worden, um ihren Einsatz zu rechtfertigen [101, 102, 103, 104, 105].
- Tests mit realen Messdaten, aber irreführender Interpretation: Bestimmungen von Immunglobulin G(IgG)- oder IgG₄-Antikörpern bzw. Lymphozytentransformationstests mit Nahrungsmitteln erlauben keine Unterscheidung von Gesunden und Erkrankten [106], weder bei Nahrungsmittelallergie noch bei Nahrungsmittelunverträglichkeit. Die mangelnde diagnostische Spezifität bedingt viele positive Befunde bei Gesunden. Nahrungsmittelspezifisches IgG oder IgG₄ zeigt lediglich, dass das Individuum wiederholt Kontakt mit dem entsprechenden Nahrungsmittel gehabt hat und stellt eine physiologische Reaktion des Immunsystems auf ein Fremdprotein dar. Die Proliferation von Lymphozyten nach Stimulation mit Nahrungsmitteln und das IgG bzw. IgG₄ gegen Nahrungsmittel im Serum können bei Allergikern erhöht sein. Jedoch sind beide Tests wegen ihrer Streuung und der unzureichenden Spezifität nicht zur individuellen Diagnostik einer Überempfindlichkeit auf Nahrungsmittel geeignet [105, 107, 108, 109].

Vom Einsatz der IgG/IgG₄-Bestimmungen mit Nahrungsmitteln bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie oder -unverträglich-

Konsentierete Aussagen

Andere diagnostische Testverfahren (z. B. Bioresonanz, Elektroakupunktur, Kinesiologie, zytotoxischer Lebensmitteltest (ALCAT-Test)) sowie IgG/IgG₄-Bestimmungen und Lymphozytentransformationstests mit Nahrungsmitteln sollen zur Diagnostik von Nahrungsmittelallergien oder -unverträglichkeiten nicht durchgeführt werden.

starker Konsens

keit raten auch die EAACI [108], der amerikanischen (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI) und der kanadische Allergologenverband (Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, CSACI) ab [39, 110, 111].

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

5.1. Natürlicher Verlauf

L. Lange, U. Lepp, Z. Szépfalusi und E. Hamelmann

Kann eine Nahrungsmittelallergie in eine Toleranz übergehen? Für welche Nahrungsmittel ist eine Toleranzentwicklung wahrscheinlich, für welche ungewöhnlich?

Die meisten primären IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien nehmen folgenden Verlauf:

Beginn im Säuglings- und Kleinkindesalter und Spontanremission teils bis zum Schulalter, teils im Jugendalter [25] je nach Nahrungsmittel und Begleiterkrankung [112] bzw. Kofaktoren.

Ein späterer Beginn einer primären Nahrungsmittelallergie gegen Grundnahrungsmittel, Schalenfrüchte, Hülsenfrüchte oder Saaten im Schulalter und im Erwachsenenalter ist selten. Lediglich bei einer Fischallergie ist ein Auftreten in jedem Lebensalter möglich. Ab dem Jugendalter werden zunehmend kofaktorabhängige Allergien gegen verschiedene Nahrungsmittel beobachtet (Tab. 16).

Der natürliche Verlauf ist stark von der Nahrungsmittelquelle abhängig: Kuhmilch-

[113, 114], Hühnerei- [115, 116, 117], Weizen- [118] und Sojaallergien [119] tendieren zu einer Spontanremission über die ersten Lebensjahre. Erdnuss- [120, 121, 122, 123, 124,-125], Baumnuss- [126], Fisch- und Krebstierallergien [127] persistieren dagegen häufiger. Auch hier ist aber eine Toleranzentwicklung möglich (Tab. 17).

Spezifische IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittel treten bereits im Säuglings- und frühen Kleinkindesalter auf. Die Werte können im weiteren Verlauf ansteigen oder abfallen. Ein Abfall ist häufig mit einer Toleranzentwicklung verbunden [125], so dass die Entwicklung der Sensibilisierung zur Entscheidung, ob eine Provokation sinnvoll ist, herangezogen werden kann. Patienten mit hohen spezifischen IgE-Konzentrationen neigen seltener zu einer klinischen Toleranzentwicklung. Neuere Daten weisen darauf hin, dass niedrige spezifische IgE-Antikörper, kleine Haut-Prick-Test-Durchmesser und ein milder Neurodermitisschweregrad eher mit einer Remission der Nahrungsmittelallergie einhergehen [24, 113].

Nahrungsmittelallergien im Erwachsenenalter können eine Persistenz einer kindlichen Form oder eine De-novo-Entwicklung darstellen. Die Hauptauslöser sind gemäß Häufigkeit Apfel, Erdnuss, Kiwi, Haselnuss, Pfirsich, Kuhmilch, Hühnerei, Weizen, Fisch und Shrimps [128]. Häufiger als primäre Nahrungsmittelallergien sind Kreuzreaktivitäten durch spezifisches IgE gegen inhalative Allergene, im deutschsprachigen Raum vor allem als birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie bekannt (s. auch bei 4.2.). Diese im Jugendlichen/Erwachsenenalter auftretenden Nahrungsmittelallergien können persistieren [129].

5.2. Therapie

Die Therapie der Nahrungsmittelallergie beruht auf:

- kurzfristiger Behandlung akuter Reaktionen und
- langfristigen Strategien, um das Risiko weiterer Reaktionen zu vermindern.

Zu Letzteren gehören Ernährungstherapie und Schulungsprogramme. Diese Schulungsprogramme sollen den Betroffenen helfen, Allergenquellen zu meiden und bei

Konsentierete Aussagen

Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Kuhmilch-, Hühnerei-, Weizen- und Sojaallergie bei Kindern sollten orale Nahrungsmittelprovokationen in regelmäßigen Abständen (z. B. alle 6, 12 oder 24 Monate) wiederholt werden, um eine Toleranzentwicklung zu überprüfen.	starker Konsens
Bei Kindern mit Erdnuss- und primärer Baumnussallergie sowie Allergie gegen Fisch und Ölsaaten sollten Provokationstestungen in größeren Abständen (z. B. alle 3 – 5 Jahre) durchgeführt werden.	Konsens
Der Verlauf der sIgE-Antikörper kann zur Beurteilung herangezogen werden, ob eine erneute Provokation sinnvoll ist.	Expertenmeinung

Tab. 16. Typisches erstmaliges Auftreten von Nahrungsmittelallergien.

Erstes Lebensjahr	Kleinkind-Vorschulalter	Jugendlichen- und Erwachsenenalter
<ul style="list-style-type: none"> – Kuhmilch – Hühnerei – Weizen – Soja – Erdnuss – Schalenfrüchte – Fisch 	<ul style="list-style-type: none"> – Erdnussweitere – Hülsenfrüchte (z. B. Linsen, Kichererbsen) – Schalenfrüchte – Fisch 	<ul style="list-style-type: none"> – Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergenquellen – Kofaktor-abhängige Nahrungsmittelallergie (z. B. Weizen) – Krustentiere – Fisch

versehentlichem Kontakt das richtige Verhalten zu erlernen (z. B. Anwendung/Einnahme von Notfallmedikamenten). Neue Perspektiven zum Erreichen einer klinischen Toleranz scheinen die sublinguale oder orale Immuntherapie zu bieten.

Behandlung akuter, nichtlebensbedrohlicher Reaktionen bei Nahrungsmittelallergien?

Wie effektiv sind pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen in der Langzeitbetreuung nahrungsmittelallergischer Patienten?

5.2.1. Akuttherapie der Nahrungsmittelallergie

T. Werfel, U. Lepp, M. Raitzel, J. Schreiber, S.C. Bischoff und K. Brockow

Welche Behandlungsformen stehen bei Nahrungsmittelallergien zur Verfügung? Wann und wie werden sie eingesetzt?

Kernfragen

Wie effektiv sind pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen in der

Therapie akuter Reaktionen

Um Patienten mit Nahrungsmittelallergie erfolgreich zu betreuen, ist die Risikoabschätzung für potenziell schwere Reaktionen sehr wichtig. Das Risiko variiert in bestimmten Subgruppen. So zeigen insbesondere Patienten mit

- früheren anaphylaktischen Reaktionen,
 - schwerem und/oder nichtkontrolliertem Asthma bronchiale oder
 - bestimmten Grunderkrankungen (Mastozytose)
- ein erhöhtes Risiko.

Tab. 17. Lebenszeitprävalenz von Nahrungsmittelallergien durch Selbsteinschätzung oder Nahrungsmittelprovokation. Bedeutung der Spontanremission im Kleinkindesalter.

	Lebenszeitprävalenz (Selbsteinschätzung; 95% CI) [272]	Lebenszeitprävalenz (Nahrungsmittelprovokation; 95% CI) [272]	Spontanremission (bis zum LJ)	Referenz
Kuhmilch	6,0% (5,7 – 6,4)	0,6% (0,5 – 0,8)	50% (5. LJ) 57% (2. LJ) 57% (5. LJ)	[112] [113] [273]
Hühnerei	2,5% (2,3 – 2,7)	0,2% (0,2 – 0,3) 2,01% (1,04 – 3,5)	50% (6. LJ) 47% (2. LJ) 49% (2. LJ)	[24, 115, 116] [117, 274]
Weizen	3,6% (3,0 – 4,2)	0,1% (0,01 – 0,2)	29% (4. LJ), 56% (8. LJ), 65% (12. LJ) 70% (14. LJ)	[118]
Soja	–	0,3% (0,1 – 0,4)	25% (4. LJ), 45% (6. LJ), 69% (10. LJ)	[275]
Erdnuss	0,4% (0,3 – 0,6)	0,2% (0,2 – 0,3)	0% bis 57% 22% (4. LJ)	[120, 121, 122] [125]
Fisch	2,2% (1,8 – 2,5)	0,1% (0,02 – 0,2%)	0 – 20% (10. LJ)	[127, 276]
Krebstiere	1,3% (0,9 – 1,7)	0,1% (0,06 – 0,3)	0%	[127]

Konsenterte Aussagen	
Akuttherapie	
Patienten mit Risiko für eine Anaphylaxie sollen Notfallmedikamente zur Selbstanwendung, einschließlich eines Adrenalinautoinjektors, erhalten.	starker Konsens
Schwere allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel sollen primär mit intramuskulär appliziertem Adrenalin behandelt werden.	starker Konsens
Bei akuten, kutanen Symptomen, besonders bei urtikariellen Reaktionen und Schleimhautreaktionen, sollen Antihistaminika eingesetzt werden.	starker Konsens
Die prophylaktische Einnahme von Antihistaminika zur Vorbeugung nahrungsmittelallergischer Reaktionen kann nicht empfohlen werden.	Konsens
Dauertherapie	
Cromoglycinsäure und Ketotifen zeigten bei Betrachtung aller Patientenkohorten keinen einheitlichen Therapieeffekt, sodass derzeit auch keine einheitliche Therapieempfehlung für alle Patientengruppen gegeben werden kann. Bei gastrointestinaler Symptomatik ist eine individuelle Therapieentscheidung und Überwachung vorzunehmen.	Konsens

Die Leitlinie Anaphylaxie beschreibt das Erkennen und die Behandlung anaphylaktischer Reaktionen [130]. Hier müssen neben den notfallmedizinischen Maßnahmen (z. B. Flüssigkeits- und Sauerstoffgabe, Kreislaufmonitoring, ABCD-Maßnahmen) sofort sogenannte Notfallmedikamente eingesetzt werden. Sie werden als Erstmedikation mit Sofortwirkung zur Abwendung der pathophysiologischen Effekte der Anaphylaxie eingesetzt. Hierzu gehören Adrenalin, Bronchodilatoren, Antihistaminika und Glukokortikosteroide [130]. Die intramuskuläre Gabe von Adrenalin bei Anaphylaxie gilt als Mittel der ersten Wahl [131].

Es gibt keinen sicheren Hinweis, dass Antihistaminika bei respiratorischen bzw. kardiovaskulären Beschwerden wirksam sind. Dagegen könnte die vorbeugende Einnahme von Antihistaminika frühe Symptome der Anaphylaxie (z. B. Hautrötung) verschleiern und dadurch zu einem verspäteten Einsatz von notwendigem Adrenalin führen [130, 132].

Nach Adrenalin und Antihistaminika nehmen Glukokortikosteroide gemäß der Leitlinie zur Akuttherapie der Anaphylaxie [130] auch einen festen Platz in der Notfallbehandlung von nahrungsmittelbedingten Allergien ein, obwohl in dieser Indikation keine systematischen klinischen Studien vorliegen [133, 134, 135]. Bei mittlerer Dosierung (1 – 2 mg/kg Methylprednisolon) sind sie bei der Behandlung von Asthma effektiv

und wirken protrahierten bzw. biphasisch verlaufenden Reaktionen entgegen [136, 137].

5.2.2. Medikamentöse (Dauer-) Therapie der Nahrungsmittelallergie

Studien zum prophylaktischen Einsatz von Mastzellstabilisatoren haben zu unterschiedlichen klinischen Ergebnissen geführt [138]. Vier randomisierte Studien und zwei nichtrandomisierte Vergleichsstudien zeigten, dass Mastzellstabilisatoren Symptome reduzieren können, während drei randomisierte Studien keine Wirksamkeit fanden. Damit ist derzeit keine einheitliche Empfehlung zum Einsatz der Mastzellstabilisatoren möglich, sondern eine differenziertere Betrachtungsweise je nach untersuchtem Patientenkollektiv erforderlich.

- Der Wirkmechanismus von sogenannten Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycinsäure oder Ketotifen ist bis heute unklar. Während eine reduzierte Krankheitsaktivität bei intestinalen Symptomen durch möglicherweise positive Effekte auf die Darmbarriere beschrieben wird, finden sich bei kutaner und extraintestinaler Symptomatik negative Berichte zur Cromoglycinsäure [139, 140, 141, 142, 143, 144, 145].
- Zur Therapie mit Budesonid gibt es aktuell keine randomisierten Therapiestudien bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie. Die bisherigen Empfehlungen beruhen auf Fall- und Expertenberichten mit Extrapolation von Daten an Patienten mit eosinophilen Erkrankungen, die in etwa 50% mit IgE-vermittelter Allergie assoziiert sind [146].

Die genannten Therapieoptionen mit Mastzellstabilisatoren und Budesonid können bei ausschließlich gastrointestinalen Symptomen gegebenenfalls individuell erwogen werden, **wenn Karenzmaßnahmen nicht ausreichend sind**. Sie sollten primär von Gastroenterologen bezüglich ihrer Wirksamkeit kritisch überprüft werden [147].

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

5.3. Langzeitmanagement der Nahrungsmittelallergie

I. Reese, K. Brockow, S. Schnadt und C. Schäfer

5.3.1. Ernährungstherapie und Allergenkenzeichnung

Wie können Karenzmaßnahmen im Alltag erfolgreich umgesetzt werden?

Aspekte des Langzeitmanagements

Das Langzeitmanagement einer Nahrungsmittelallergie umfasst:

- die Karenz der verantwortlichen Nahrungsmittel,
- den Ersatz durch geeignete Nahrungsmittel,
- den regelmäßigen Verzehr tolerierter Nahrungsmittel (insbesondere dann, wenn Sensibilisierungen vorliegen) und
- den Umgang mit den therapeutischen Maßnahmen im Alltag [148].

Karenz ist die wichtigste therapeutische Intervention, um die Auslösung von Beschwerden zu verhindern. Valide Daten zur Effizienz von Karenzmaßnahmen liegen nicht vor, da aus ethischen Gründen randomisiert kontrollierte Studien mit Personen ohne Nahrungsmittelallergien oder mit Nahrungsmittelallergikern, denen in der Kontrollgruppe eine Ernährungstherapie vorenthalten wird, kritisch zu betrachten sind.

Therapeutische Eliminationsdiäten sind auf die individuellen allergologischen Erfordernisse und den Nährstoffbedarf des Betroffenen zugeschnitten. Die Voraussetzungen und Ziele für sowie die Erwartungen an die Ernährungstherapie sind je nach Lebensalter und Allergenprofil sehr unterschiedlich (primäre vs. sekundäre Nahrungsmittelallergie).

Idealerweise erhalten Betroffene eine therapeutische Beratung durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft. Dabei gilt es, die individuelle Toleranz zu berücksichtigen statt pauschale Verbote auszusprechen. So verträgt ein Großteil der Kinder mit Kuhmilch- und/oder Hühnereiallergie diese Nahrungsmittel in verbackener Form [149, 150]. Eine solche partielle Toleranz erweitert nicht nur den Speiseplan und reduziert das Risiko akzidenteller Reaktionen, sondern könnte sich günstig auf die Toleranzentwicklung auswirken, wenn das jeweilige Nahrungsmittel regelmäßig in verbackener Form verzehrt wird [151, 152, 153, 154, 155, 156, 157]. Dass eine regelmäßige Gabe minimaler, deutlich unterschwelliger Mengen anderer allergener Nahrungsmittel ebenfalls günstig für die Toleranzentwicklung ist, erscheint wahrscheinlich, ist jedoch nicht durch eindeutige Daten belegt [54].

Die individuelle Toleranz gegenüber dem auslösenden Nahrungsmittel kann unter Betroffenen variieren und sich individuell verändern. Dies gilt sowohl für primäre Nahrungsmittelallergien als auch für sekundäre Allergien, deren Auftreten bei einigen Betroffenen nur saisonal beobachtet wird. Die im Abschnitt „Anamnese“ aufgeführten Augmentationsfaktoren für eine allergische Reaktion auf Nahrungsmittel müssen bei der Ernährungstherapie berücksichtigt werden.

Kuhmilch(formula-)ersatz

Im Fall einer Kuhmilchallergie, die bereits im ersten Lebensjahr auftritt, bedarf es einer therapeutischen Spezialnahrung (Extensivhydrolysat, Aminosäureformula), um ein altersgerechtes Wachstum und Gedeihen sicherzustellen. Allerdings ist dann eine ausreichende Versorgung mit allen Nährstoffen nur so lange gewährleistet, wie der Säugling vorwiegend über die Flasche ernährt wird [158].

Welche konkrete Nahrung gewählt wird, ist individuell zu entscheiden: In der Regel

Empfehlungen Eliminationsdiät	
Eine angemessene Eliminationsdiät wird als tragende Säule des Managements einer Nahrungsmittelallergie empfohlen.	starker Konsens
Eine Eliminationsdiät sollte auf einer fundierten Allergiediagnostik basieren. Umfang und Indikation sollten regelmäßig reevaluiert werden.	starker Konsens
Personen mit Nahrungsmittelallergie, die langfristig eine Eliminationsdiät durchführen, sollten durch eine allergologisch ausgewiesene Ernährungsfachkraft beraten werden.	starker Konsens
Patienten sollten über die Allergenkenzeichnung (gemäß Lebensmittelinformationsverordnung) und bestehende Lücken aufgeklärt werden.	starker Konsens
Bei einer bestehenden Kuhmilchallergie insbesondere im Säuglingsalter und ggf. Kleinkindesalter sollen Extensivhydrolysate oder alternativ Aminosäurenformula empfohlen werden.	starker Konsens
Bei einer bestehenden Kuhmilchallergie sind Säuglingsnahrungen auf Sojabasis Kuhmilchersatzprodukte der zweiten Wahl und sollten für Säuglinge unter 12 Monaten nicht empfohlen werden. Sojahaltige Lebensmittel, die darüber hinaus als Milchersatz verwendet werden, sind von dieser Einschränkung nicht betroffen.	starker Konsens

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

wird als erste Wahl auf ein Extensivhydrolysat zurückgegriffen. Für Betroffene mit schweren Symptomen (vor allem auch gastrointestinal) können Aminosäurenformula vorteilhaft sein [158, 159, 160, 161].

Sojaformula können für Säuglinge unter 12 Monaten nicht empfohlen werden. Darüber hinaus wird der Einsatz im ersten Lebensjahr aufgrund des Gehalts an Phytoöstrogenen, Phytat und Aluminium in Deutschland kritisch gesehen [162]. Dies ist besonders relevant bei einer hohen Zufuhr pro kg Körpergewicht, d. h. in den ersten 6 Lebensmonaten. Bei überwiegender Nährstoffversorgung über diese Milchersatznahrung und noch geringem Beitrag anderer Lebensmittel wäre das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Sojaformula ungünstig.

Diese Einschränkungen sind ausdrücklich nur für Sojaformula relevant. Dagegen können Sojaprodukte wie Sojadrink, Sojajoghurt, Tofu etc. ohne weiteres als Kuhmilchersatz verwendet werden. Insbesondere wenn diese mit Kalzium angereichert sind, stellen sie ernährungsphysiologisch eine sinnvolle Alternative zu Milch und Milchprodukten dar. Im Gegensatz dazu sind andere pflanzliche Drinks aufgrund des niedrigen Eiweiß- und Fettgehalts auch bei Kalziumanreicherung kein ernährungsphysiologischer Ersatz.

Partiell hydrolysierte Säuglingsnahrungen sind in der Regel ebenso wenig wie Schafs- oder Ziegenmilch zur Therapie einer Kuhmilchallergie geeignet [163, 164]. Sollte eine partiell hydrolysierte Säuglingsnahrung vertragen werden [150], kann sie beibehalten werden.

Karenz seitens der Stillenden

Leiden gestillte Säuglinge unter Beschwerden, die eindeutig auf den mütterlichen Verzehr gewisser Nahrungsmittelallergenquellen zurückgeführt werden können, sollte die Stillende nach diätetischer Beratung das/die vermutete(n) bzw. auslösende(n) Nahrungsmittel aus ihrem Speiseplan streichen. Werden Milch und Milchprodukte längerfristig eliminiert, ist die Mutter hinsichtlich ihrer Nährstoffdeckung zu beraten. Sofern, insbesondere für Kalzium, keine ausreichende Deckung über die Nahrungszufuhr erzielt werden kann, sind über den Tag verteilte Gaben von Nahrungsergänzungsmitteln notwendig [165].

Überwachung und Reevaluation bzgl. klinischer Relevanz

Umfangreiche und langfristige Karenzmaßnahmen sollten sorgfältig überwacht werden, da sie

- eine unzureichende Nährstoffzufuhr und
- Einschränkungen auch hinsichtlich der Lebensqualität mit sich bringen können.

Folglich sollte die ernährungstherapeutische Beratung mit einer Nährwertberechnung und ggf. -optimierung abschließen, um eine alltagsorientierte, bedarfsdeckende und altersgerechte Ernährung sicherzustellen.

Eine regelmäßige Überprüfung auf ihre klinische Relevanz ist notwendig, damit Karenzmaßnahmen nur so lange und in dem Umfang beibehalten werden, wie sie angemessen oder nötig sind. Im Fall einer Kuhmilch- oder Hühnereiallergie sollte eine solche Re-evaluation mittels Provokation bei kleinen Kindern im Abstand von (6 –) 12 Monaten und bei älteren Kindern im Abstand von 12 – 18 Monaten erfolgen.

Bei prognostisch ungünstigeren Allergenen wie Schalenfrüchten und Erdnüssen sollte die Re-evaluation individuell festgelegt und vor allem dann erwogen werden, wenn keine akzidentiellen allergischen Reaktionen aufgetreten sind. Auch bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien hilft eine wiederholte Nachanamnese, das Spektrum der klinisch relevanten Kreuzreaktionen im Zeitverlauf korrekt zu erfassen.

Patientenschulung und Allergenkennzeichnung

Als wichtigste Säule der Ernährungstherapie gilt die Schulung des Patienten, eine langfristige Elimination im Alltag umzusetzen.

Patienten, ihre Familien, Verwandte und Betreuungspersonen sollten:

- Risikosituationen kennen und erfassen können,
- Zutatenlisten lesen lernen und
- den relevanten Auslöser sowohl zu Hause als auch außer Haus (z. B. im Restaurant) in angemessener Weise meiden lernen.

Sie sollen über die Europäische Lebensmittelinformationsverordnung (LMIV [166]) informiert sein:

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

- Die LMIV schreibt die Deklaration von 14 wichtigen Auslösern von Allergien und nichtallergischen Unverträglichkeiten vor, wenn diese sowie daraus hergestellte Erzeugnisse einem Lebensmittel als Zutat (d. h. bewusst, rezepturgemäß) zugefügt wurden:
 - glutenhaltiges Getreide: Weizen (Dinkel, Khorasan-Weizen), Roggen, Gerste, Hafer,
 - Krebstiere, Eier, Fische, Erdnüsse, Sojabohnen, Milch,
 - Schalenfrüchte: Mandeln, Haselnüsse, Walnüsse, Cashew, Pistazien, Pecannüsse, Paranüsse, Macadamia-/Queenslandnüsse,
 - Sellerie, Senf, Sesamsamen, Sulfite, Lupinen und Weichtiere.
- Die verpflichtende Kennzeichnung umfasst verpackte ebenso wie nicht vorverpackte Lebensmittel.
- Nicht gesetzlich geregelt ist die Kennzeichnung des unbeabsichtigten Vorkommens eines Allergieauslösers in verpackter oder loser Ware. Die sogenannte „Spuren“-Kennzeichnung erfolgt freiwillig und gibt aufgrund fehlender Grenzwerte keinen Aufschluss über die Höhe (Allergenmenge) der Kontamination oder deren tatsächliche Wahrscheinlichkeit, noch zeigt ihr Fehlen per se ein sicheres Lebensmittel an. Sie muss daher immer im Hinblick auf ihre Relevanz für den Patienten individuell interpretiert werden.

Patienten, ihre Familien, nahe Verwandte und Betreuungspersonen sollen erfahren,

- welche Ersatzprodukte ernährungsphysiologisch sinnvoll sind und
- welche Möglichkeiten küchentechnisch zur Verfügung stehen, um die gewohnten Gerichte und Vorlieben trotz Meidung weiterhin zu ermöglichen.

Therapeutischer Einsatz von Pro- und Präbiotika

Der Einsatz von Pro- und Präbiotika kann zur Therapie einer Nahrungsmittelallergie aufgrund unzureichender Datenlage derzeit nicht empfohlen werden.

Lücken und wichtige Forschungsfelder im Hinblick auf das Langzeitmanagement

- Langzeiteffekt einer Eliminationsdiät auf die Ernährung und die Lebensqualität,
- Wirkung auf Toleranzentwicklung durch veränderte Allergene (verbackene Milch/verbackenes Ei),
- Effekt von strikter Allergenkarenz bei Patienten, die nachgewiesenermaßen eine allergische Reaktion erst nach dem Verzehr größerer Mengen des allergieauslösenden Nahrungsmittels entwickeln (Toleranz-Verlust),
- langfristige Nachteile von Reis- und Sojaformula bzgl. Nährstoffdeckung,
- stammspezifische (auf bestimmte Mikroorganismen bezogene) Wirkungen auf das Management der Nahrungsmittelallergie durch Gabe von Probiotika oder HMOs,
- Ermittlung allergenspezifischer Schwellenwerte. Ziel: Schutz der Lebensmittelallergiker vor schweren Reaktionen und Optimierung der Lebensmittelkennzeichnung hinsichtlich Zutat- und „Spuren“-Kennzeichnung (unbeabsichtigte Einträge).

5.3.2. Immunologische Therapie bei Nahrungsmittelallergie

B. Bohle, K. Beyer, L. Lange, R. Treudler und M. Worm

Kann bei Patienten mit Nahrungsmittelallergie eine wirksame immunologische Therapie durchgeführt werden?

Einsatz der spezifischen Immuntherapie (SIT) bei der Nahrungsmittelallergie

Wiederholt wurde versucht, die primäre Nahrungsmittelallergie mithilfe der

- subkutanen (SCIT),
- sublingualen (SLIT) sowie
- oralen (OIT) spezifischen Immuntherapie mit Nahrungsmitteln oder Nahrungsmittel-extrakten zu behandeln. Neu ist die epikutane Immuntherapie (EPIT) zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie.

Zur Behandlung der pollenassozierten Nahrungsmittelallergie wurden die primär sensibilisierenden Pollenextrakte sublingual und subkutan eingesetzt, zudem wurde die

Konsentierte Aussagen	
Primäre Nahrungsmittelallergie	
Bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer systemischen Erdnussallergie sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine orale Immuntherapie mit einem zugelassenen Präparat angeboten werden.	starker Konsens
Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie	
Eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie kann unter einer subkutanen oder sublingualen Immuntherapie mit Pollenallergenen eine Besserung erfahren. Eine solche Behandlung kann nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn gleichzeitig die Indikation zur Behandlung pollenbedingter Atemwegsbeschwerden besteht.	starker Konsens
Bei der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie sollte die orale Immuntherapie mit Nahrungsmittelallergenquellen zurzeit nur im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.	starker Konsens

orale und sublinguale Applikation der Nahrungsmittel direkt untersucht.

Die Bewertung von Studien zur Immuntherapie bei der Nahrungsmittelallergie wird erschwert durch die Notwendigkeit der Standardisierung der oralen Provokationstestungen, einschließlich eines doppelverblindeten und placebokontrollierten Designs.

Einsatz der SCIT bei der Nahrungsmittelallergie

Die aktuelle Datenlage zur Wirksamkeit einer SCIT zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie ist begrenzt, nachdem diese Behandlungsform für primäre Nahrungsmittelallergien vor Jahrzehnten aufgrund schwerer systemischer Nebenwirkungen unter der Therapie nicht weiter verfolgt wurde.

Bei der SCIT mit Nahrungsmittelallergenextrakten konnten zwei ältere Studien Hinweise für eine Überlegenheit der Behandlung mit Verum gegenüber Placebo bei der primären Nahrungsmittelallergie zeigen [167, 168]. Allerdings kam es hierbei zu erheblichen Nebenwirkungen. Es wurde zudem versucht, ein hypoallergenes rekombinantes Parvalbumin für die SCIT einer Fischallergie zu entwickeln [169].

Bei Betroffenen mit sekundärer Nahrungsmittelallergie wurde durch die Applikation von subkutan applizierten Pollenallergenen in mehreren Studien mindestens bei einem Teil der Patienten eine Wirksamkeit auf die pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie gezeigt [170, 171, 172, 173, 174]. Hierbei wurde die Wirkung der SCIT auf die birkenassoziierte Apfel-, Haselnuss- oder

Sojaallergie untersucht. Andere Studien fanden keine Wirksamkeit einer Birken-SCIT auf die birkenpollenassoziierte Haselnuss- oder Apfelallergie [175].

Derzeit befindet sich ein Erdnussallergoidextrakt in der klinischen Entwicklung. Allergoide enthalten das Protein in zum Teil denaturierter Form, so dass eine bessere Verträglichkeit gezeigt werden konnte [176].

Einsatz der SLIT bei der Nahrungsmittelallergie

Zum Einsatz der SLIT zur Behandlung der NMA gibt es eine limitierte Anzahl von Studien mit einzelnen Nahrungsmittelextrakten bzw. rekombinanten Allergenen. Es wurde gezeigt, dass die tägliche Gabe glycerinhaltiger flüssiger Allergenextrakte unter die Zunge die Desensibilisierung eines Nahrungsmittelallergens und die IgG4-Antwort fördert. Für die Erdnussallergie liegen einige Studien vor, vor allem bei Kindern/Jugendlichen, die eine klinische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zeigen [177, 178, 179, 180]. Die höchsten tolerierten Dosen wurden bei kleinen Kindern (< 12 Jahre) nach längerer Therapiedauer beobachtet (1 Jahr) und liegen unter denen, die bei einer OIT erzielt werden können. Nebenwirkungen sind bei dieser Therapieform meist auf die Mundhöhle begrenzt und systemische Reaktionen sehr selten. Für andere Nahrungsmittel gibt es weniger Daten. Mit einem Haselnuss- und Pru p 3-standardisierten Pfirsichextrakt bei jeweils 12 und 37 behandelten Patienten wurde ein Anstieg der oral provozierten Nahrungsmittelallergenmenge beobachtet (7,6-fach bzw. 39,8-fach) [181, 182]. Durch eine 16-wöchige SLIT mit dem Hauptallergen des Apfels Mal d 1 konnte ein stärkerer Effekt auf die birkenpollenassoziierte Apfelallergie erzielt werden als mit Bet v 1 oder Placebo [183]. Begleitende immunologische Effekte auf die Antikörper und T-Zellantwort wurden gezeigt [184, 185]. Andere Studien mit einer Birkenpollen-SLIT als Lösung konnten keine oder nur geringe Verbesserungen bei Probanden mit einer Apfelallergie zeigen [186, 187], während sich durch eine Tabletten-SLIT mit einem standardisierten Allergenextrakt aus Birkenpollen im Vergleich zum Placebo eine bessere Wirksamkeit auf die birkenpollenassoziierte Apfelallergie erzielen ließ [188].

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

Einsatz der EPIT bei der Nahrungsmittelallergie

Die epikutane Immuntherapie (EPIT) wurde in einer Phase III-Studie bei Patienten mit Erdnussallergie untersucht, für Kuhmilch bisher nur in einer Phase II-Studie. Hierbei wird ein mit Nahrungsmittelallergen bedampftes Applikationssystem (z. B. „Erdnusspflaster“) auf die Haut aufgeklebt. Die Aufdosierung erfolgt über die Steigerung der Applikationszeit. Das Pflaster verbleibt am Ende 24 Stunden pro Tag. Die Therapiedauer in der Erdnussstudie betrug bis zu 3 Jahre. Hier zeigte sich ein moderater Anstieg der Reaktionsschwelle in der Erdnussprovokation im Vergleich zu Placebo, der im Laufe der 3-jährigen Behandlung leicht zunimmt. Allerdings zeigte sich auch bei einigen Patienten, dass sich der Schwellenwert wieder verringerte. Die Wirksamkeit der EPIT war bei Kindern im Alter von 4 – 11 Jahren am deutlichsten ausgeprägt. Das Nebenwirkungsspektrum ist mild mit vorwiegend Hautirritationen und nur einzelnen therapiebedingten Anaphylaxien [189, 190, 191, 192, 193, 194].

Einsatz der OIT bei der Nahrungsmittelallergie

Die OIT mit verschiedensten Nahrungsmittelallergenen führt zu einer verbesserten Verträglichkeit des Nahrungsmittelallergens im Kindes- und Erwachsenenalter. Das konnte in verschiedenen randomisierten und nichtrandomisierten kontrollierten Studien – vor allem mit Kuhmilch, Hühnerei und Erdnuss, aber auch Weizen [195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212] – sowie zum Teil in darauf basierenden systematischen Reviews („gepoolten“ Analysen) gezeigt werden [213, 214, 215, 216, 217]. Allerdings traten bei vielen Patienten unter OIT mit dem Allergen Nebenwirkungen auf, die meist nicht schwer waren.

Vor allem für die Erdnussallergie weisen rezente Studien auf eine Effektivität der OIT zur Erhöhung des Schwellenwerts der Reaktionen gegen Erdnuss, eine Verringerung der akzidentellen Reaktionshäufigkeit sowie einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen [218, 219, 220, 221, 222, 223]. Aufgrund einer Phase III-Studie wurde in Europa die erste orale Immuntherapie zur

Behandlung der Erdnussallergie bei Kindern im Alter von 4 – 17 Jahren Ende 2020 zugelassen. Daten aus den USA und Kanada zeigen ebenfalls für jüngere Kinder ein gutes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil und eine Phase III-Studie zur Behandlung der Erdnussallergie bei 1 – 3-jährigen Kindern wird zurzeit international durchgeführt.

Eine ältere randomisierte Studie zeigte keine bessere Wirksamkeit unter OIT mit Kuhmilch oder Hühnerei im Vergleich zur Eliminationsdiät in Bezug auf die Toleranzentwicklung, allerdings wurde diese Studie bei kleinen Kindern durchgeführt, bei denen es häufig zu einer natürlichen Toleranzentwicklung kam [224]. Eine weitere Studie zeigte für die Kuhmilchallergie, dass die OIT im direkten Vergleich wirksamer war als die SLIT, allerdings mit mehr Nebenwirkungen [199].

Einsatz von Biologika zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie

Das Biologikum Omalizumab (ein Anti-IgE-Antikörper) wurde erstmals zur Behandlung einer Erdnussallergie 2003 eingesetzt [225]. Eine weitere Studie mit anti-IgE bei der Nahrungsmittelallergie erfolgte Jahre später [226]. Anti-IgE kann als Monotherapie oder als adjuvante Therapie bei einer oralen Immuntherapie zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie eingesetzt werden. Hierzu existieren zahlreiche Fallserien und prospektive Untersuchungen [226, 227, 228]. Potenzielle Vorteile sind eine Reduzierung der Therapiedauer, eine verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit der Allergendosis der OIT, eine Beschleunigung der Steigerungsphase und erhöhte Schwellenwerte sowie eine Reduktion der Nebenwirkungsrate. Kürzlich wurde eine Metaanalyse zum Einsatz von Omalizumab bei der Nahrungsmittelallergie vorgestellt. Die Daten zeigen als Monotherapie und als adjuvante Therapie mit einem Nahrungsmittelallergen oder auch für multiple Nahrungsmittelallergenquellen eine Überlegenheit gegenüber einer Placebobehandlung [228]. Der Anti-IgE-Antikörper der 2. Generation Ligelizumab hat eine stärkere IgE-Rezeptoraffinität als Omalizumab. Studien müssen die Wirksamkeit zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie mit diesem Antikörper zukünftig zeigen. 2018 hat die FDA in den USA Omalizumab den

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

Status „Breakthrough Therapy“ verliehen und beschleunigte Studien zur Zulassung der schweren Nahrungsmittelallergie empfohlen.

Ein weiterer Antikörper, der zur Behandlung einer Nahrungsmittelallergie von großem Interesse ist, ist Dupilumab. Dieser Antikörper ist gegen die IL-4-Rezeptor-Alpha-Kette gerichtet und bereits zur Behandlung der atopischen Dermatitis, des TH2-abhängigen Asthma bronchiale und der Polyposis nasi in Deutschland zugelassen. Zur Wirksamkeit bei der Nahrungsmittelallergie werden derzeit klinische Studien durchgeführt, sodass auch dieser Antikörper in der Zukunft eine neue Behandlungsoption darstellen könnte [229]. Etokimab ist ein weiterer Antikörper, der in einer randomisierten placebokontrollierten Studie als Monotherapie zur Behandlung der Erdnussallergie überprüft wurde [230]. Es handelt sich um einen anti-IL-33-Antikörper, der bei Patienten mit Erdnussallergie eingesetzt wurde. In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Etokimab-behandelte Gruppe höhere Schwellenwerte gegenüber Erdnussprotein nach einer 15-tägigen Behandlung erreichte.

5.3.3. Alltagsmanagement bei Patienten mit Anaphylaxierisiko

S. Schnadt, K. Brockow, P.J. Fischer und C. Schäfer

Wie kann ein nahrungsmittelallergischer Patient im Alltag mit der Krankheit erfolgreich umgehen?

Aufklärung und Risikobewertung

Aufklärung und Training sind die wesentlichen Bestandteile des Alltagsmanagements für Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Für Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere allergische Reaktionen ist eine Risikobewertung notwendig.

Patienten, Angehörige und Betreuer bekommen zusätzlich zu den Notfallmedikamenten:

- einen individuell angepassten Ernährungs- und Management-Plan (s. auch Abschnitt 5.3.1.),
- einen Anaphylaxie-Pass und

- einen Anaphylaxie-Notfallplan (s. Anaphylaxie-Leitlinie [130]).

Notfallplan

Der Notfallplan sollte sämtliche Variablen berücksichtigen, die das Erkennen und die Behandlung allergischer Reaktionen auf Nahrungsmittel beeinflussen können:

- Alter des Patienten,
- Art und Umfang der Nahrungsmittelallergie,
- Begleiterkrankungen,
- Wohnort und Zugang zu medizinischer Hilfe.

Das Ablaufmanagement, insbesondere was bei welchen Symptomen zu tun ist, sollte auch für uninformierte Dritte klar nachvollziehbar sein.

Schulung und Anaphylaxietraining

Das Training sollte folgende Aspekte umfassen:

- patientenspezifische Vermeidungsstrategien zu Hause und im sozialen Umfeld,
- das Erkennen und Deuten von Warnsignalen und Symptomen,
- wann und wie allergische Reaktionen behandelt werden müssen, inklusive der Anwendung des Adrenalin-Autoinjektors.

Wer soll zu Nahrungsmittelallergien und Anaphylaxie geschult werden?

Alle Patienten in schulungsfähigem Entwicklungsstand, Betreuungspersonen und möglichst weitere Familienmitglieder sollten in die Schulung miteinbezogen werden. Zudem ist auch eine Schulung weiterer beruflich involvierter Personen sinnvoll. Dazu gehören u. a.:

- Haus- und Kinderärzte,
- andere Fachärzte,
- Medizinstudenten,
- Medizinische Fachangestellte,
- Apotheker,
- Ernährungsfachkräfte,
- Psychologen,
- Küchenpersonal,
- Lehrer und Erzieher, u. a. Betreuer von Kindern,
- Ersthelfer in Betrieben,
- Rettungssanitäter.

Konsenterte Aussagen	
Patienten, deren Angehörige und Betreuungspersonen sollen über die zu meidenden Lebensmittel informiert werden und praktische Hinweise zu Vermeidungsmaßnahmen, zum Erkennen und zum Selbstmanagement allergischer Reaktionen erhalten.	starker Konsens
Patienten bzw. die für die medizinische Betreuung zuständigen Personen (z. B. Eltern) sollen in der Anwendung des Notfallsets inklusive Adrenalinautoinjektor praktisch (mit AAI-Trainer) instruiert werden. Wenn möglich, sollten Patienten bzw. deren Angehörige, Betreuungspersonen und andere relevante Personen ein Schulungsangebot zur Anwendung des Notfallsets inklusive Adrenalinautoinjektor erhalten.	starker Konsens
Patienten sollten die Empfehlung erhalten, sich an eine geeignete Patientenorganisation zu wenden.	Konsens
Nahrungsmittelallergische Patienten mit Anaphylaxierisiko sollten einen Anaphylaxie-Pass erhalten und sie bzw. deren Betreuungspersonen sollten an einer Patienten-/ bzw. Elternschulung teilnehmen.	starker Konsens

Neben o. g. Zielgruppen gibt es auch weitere Berufsgruppen, wie beispielsweise Flugbegleiter/-innen, für die eine Schulung sinnvoll sein kann.

Ein multidisziplinärer Ansatz sowie die Bereitstellung von schriftlichem oder online erhältlichem Informationsmaterial zu Nahrungsmittelallergien verbessern offenbar das Wissen und die korrekte Anwendung von Adrenalin-Autoinjektoren und tragen zur Verminderung allergischer Reaktionen bei [231]. Neben Präsenzveranstaltungen hat das „E-Learning“ als neuer Schulungsweg an Bedeutung gewonnen [232].

Patientenorganisationen

Hilfreich ist es, Patienten zu Fragen des Alltagsmanagements an geeignete Patientenorganisationen wie den Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB – www.daab.de) zu verweisen. Für schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie) steht in Deutschland das standardisierte AGATE-Schulungsprogramm (Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation – www.anaphylaxieschulung.de) zur Verfügung.

6. Empfehlungen zur Impfung bei Hühnereiallergie

S. Lau

Obwohl es genügend Evidenz für die Verträglichkeit der nach STIKO empfohle-

nen Impfungen der ersten 2 Lebensjahre für Kinder mit Hühnereiallergie gibt, werden MMR-Varizellen-Impfungen aufgrund der Herstellung auf Hühnerfibroblasten immer wieder unnötigerweise verschoben bzw. nicht appliziert oder aber auf einer Verabreichung in einer Klinik bestanden.

Gemäß Empfehlung des Robert-Koch-Instituts (Stand 2/2020) [233] kann eine MMR-Varizellen- oder MMR-Impfung bei Hühnereiallergikern in einer Kinderarztpraxis erfolgen. Es steht auf der RKI-Homepage: „Wer gegen Hühnereiweiß allergisch ist, kann die MMR-Impfung in der Regel trotzdem erhalten, sollte aber vorher ärztlichen Rat einholen.“

MMR-Impfstoffe werden zwar auf sogenannten Hühnerfibroblasten gezüchtet, der Impfstoff selbst enthält aber kaum oder gar keine nachweisbaren Spuren von Hühnereiweiß.

Internationale Studien haben gezeigt [234, 235, 236], dass Kinder mit nachgewiesener Hühnereiweißallergie problemlos mit MMR-Impfstoff geimpft werden können. Nur Kinder, die eine sehr schwere Hühnereiweißallergie mit starken Symptomen haben, sollten unter besonderen Schutzmaßnahmen geimpft und anschließend beobachtet werden (beispielsweise im Krankenhaus).

Der Hinweis, dass nur Kinder nach schwerer Anaphylaxie (nicht näher spezifiziert, aber wohl Grad III und IV) durch Hühnereiweiß im Krankenhaus oder in einer spezialisierten Praxis/Tagesklinik geimpft werden sollten mit anschließender Beobachtung (2 Stunden), würdigt die in der Regel große Sorge von Eltern und eventuell allergologisch nicht so versierten niedergelassenen Ärzt/-innen. Auch bei Influenzaimpfstoffen, die unter Verwendung von Hühnereiern hergestellt werden, liegt der Ei-Proteingehalt in der Regel unter der Dosis, die normalerweise zu Reaktionen führt. Daher wurde auch hier vom RKI und dem amerikanischen Center of Disease Control [237] die Empfehlung publiziert, Patienten mit eher milden allergischen Symptomen einer Hühnereiallergie normal in Praxen zu impfen und nur nach stärkerer Anaphylaxie unter entsprechenden hinsichtlich des Notfallmanagements optimierten klinischen bzw. spezialambulanten Bedingungen zu impfen, da schwerwiegende allergische Reaktionen auf eine Influen-

Konsenterte Aussagen	Empfehlungsgrad
Hühnereiallergische Kinder sollen wie andere Kinder nach STIKO geimpft werden. Eine Verschiebung ist nicht notwendig.	starker Konsens
Hühnereiallergische Kinder sollen wie andere Kinder nach STIKO gegen MMR-Varizellen geimpft werden, eine Impfung in einer Klinik oder Spezialambulanz/-Praxis ist nicht notwendig.	starker Konsens
Eine Influenzaimpfung sollte bei Hühnereiallergikern ambulant in Praxen erfolgen, vorausgesetzt, es liegen ausreichende Erfahrungen im Notfallmanagement allergischer/anaphylaktischer Reaktionen vor. Bei Patienten mit stattgehabter schwerer Anaphylaxie kann die Influenzaimpfung ggf. auch stationär überwacht werden.	starker Konsens
Eine Gelbfieberimpfung enthält relevante Eiproteinmengen und soll bei Hühnereiallergikern nur nach Abwägung durchgeführt werden. Hierzu ist eine Impfung in einer Tagesklinik, Spezialpraxis oder Klinik mit entsprechender Expertise hinsichtlich Anaphylaxiemanagement erforderlich.	starker Konsens

zaimpfung selten sind bzw. nicht häufiger als bei Personen ohne Hühnereiweißallergie auftreten [238, 239]. Es ist inzwischen aber auch ein hühnereiweißfreier, d. h. in Zellkulturen hergestellter Influenzaimpfstoff verfügbar, der für Allergiker geeignet ist.

Anders sieht es für die Gelbfieberimpfung aus, welche Eiproteinkonzentrationen aufweist, die bei ca. 5% der Eiallergiker zu Symptomen führen können. Hier sollte die Indikation zurückhaltend und nur bei absoluter Dringlichkeit gestellt werden. Der Gelbfieberimpfstoff wird nur in speziellen Impfzentren und von Impfähzten verabreicht. Liegt eine Indikation trotz Hühnereiallergie vor, so sollte unter tagesklinischen, klinischen oder ambulanten Bedingungen mit Möglichkeit zur Notfallintervention geimpft werden mit entsprechender Nachbeobachtung.

Eine SARS-CoV2-Impfung soll auch bei Nahrungsmittelallergikern erfolgen [240].

Konsenterte Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Die Diagnostik bei Verdacht auf IgE-vermittelte arbeitsplatzbezogene allergische Erkrankungen soll frühzeitig erfolgen, solange der Patient den Arbeitsplatz noch nicht aufgegeben hat, um zusätzlich zur spezifischen Stufendiagnostik u. a. bedarfsweise arbeitsplatzbezogene Messungen und Expositionstestungen durchführen zu können.	starker Konsens
Auch bei berufsbedingten Nahrungsmittelallergien soll die Allergenkarrenz im Vordergrund stehen, ggf. in Form einer Expositionsvermeidung durch geeignete Schutzmaßnahmen. Ist dies nicht möglich, sollte der Zwang der Tätigkeitsaufgabe geprüft werden.	starker Konsens

7. Nahrungsmittel als Berufsallergene

V. Mahler

Wie häufig ist eine berufsbedingte Nahrungsmittelallergenexposition und was sind die Auslöser? Wie wird eine berufsbedingte Nahrungsmittelallergie diagnostiziert und was sind die Konsequenzen für die Berufsfähigkeit?

Epidemiologie und Auslöser

IgE-vermittelte Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene können auch über die Haut oder die Atemwege erworben und klinisch manifest werden, was vornehmlich beruflich, aber auch außerberuflich vorkommt [41]:

- bei inhalativer Exposition als (arbeitsbedingte) allergische Rhinopathie und/oder allergisches Asthma,
- bei kutaner Exposition als Kontakturtikaria (KU) und/oder Proteinkontaktdermatitis (PKD) an der Lokalisation des Proteinkontaktes (überwiegend an den Händen) (Tab. 18) [241, 242],
- selten auch nach Ingestion [243].

Inhalative Symptome auf Nahrungsmittelallergenquellen können zur Entstehung einer Berufskrankheit (BK) 4301¹ führen, IgE-vermittelte kutane Hauterscheinungen in einer BK 5101² resultieren.

In der Allgemeinbevölkerung sind KU und PKD auf Nahrungsmittelallergenquellen sehr selten, in den nahrungsmittelverarbeitenden Berufen ist der Anteil von PKD und KU je nach Beruf und Kollektiv deutlich höher (1,5 – 20%) [241, 245, 246, 247]. Die Prävalenz arbeitsbedingter asthmatischer Erkrankungen von exponierten Beschäftigten liegt zwischen 1 und 20% und ist besonders hoch unter Bäckern [247, 248, 249, 250]. Mehlstauballergie auf Weizen- und Roggenmehl stellt die häufigste Ursache einer beruflich bedingten allergischen obstruktiven Atemwegserkrankung in Deutschland dar [249, 250].

Nahrungsmittelallergene unterschiedlichster Allergenquellen wurden als Auslöser beschrieben [241, 250, 251, 252, 253]. Asthmatische Bäcker mit Sensibilisierung nach inhalativer Weizenmehlexposition zeigen andere Allergenprofile als Personen mit oral

Tab. 18. Formen, Klinik und Charakteristika berufsabhängiger Nahrungsmittelallergien.

Immunpathologie	Erkrankung/Symptome	Klinische Charakteristika	Typische Altersgruppe	Prognose
IgE-vermittelt	Kontakturtikaria-Syndrom (Stadium I – IV)	überwiegend beruflich ausgelöst durch kutanen Kontakt	Erwachsene, beruflich Exponierte	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel und möglichen Karenzmaßnahmen
	beruflich durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (inkl. allergische Rhinopathie)	überwiegend arbeitsplatzbezogene Atemwegssymptome durch inhalative Allergenexposition	Erwachsene, beruflich Exponierte	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel und möglichen Karenzmaßnahmen
Gemischt IgE- und Zellvermittelt	Proteinkontaktdermatitis	überwiegend beruflich an den Händen ausgelöst durch kutanen Kontakt	Erwachsene, beruflich Exponierte	schwerere Auswirkungen und ungünstigere Prognose als bei beruflichen Hauterscheinungen anderer Genese
Nichtimmunologisch	nichtimmunologische Kontakturtikaria	überwiegend beruflich an den Händen ausgelöst durch kutanen Kontakt zu Benzoesäure, Natriumbenzoat, Sorbinsäure, Abietinsäure, Nikotinsäureester, Zimtsäure, Zimtaldehyd und Perubalsam	Erwachsene, beruflich Exponierte	im Gegensatz zu IgE-vermittelter Kontakturtikaria in der Regel auf Kontaktareal beschränkt

erworbener weizeninduzierter Nahrungsmittelallergie [249, 250]. Inwieweit gewisse Nahrungsmittelallergene je nach Exposition (oral, inhalativ, kutan) spezifische allergische Symptome auslösen (Tab. 19), ist für die meisten Allergenquellen noch nicht geklärt [249, 254].

¹ Obstruktive Atemwegserkrankungen 4301, durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können.*

² Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können.*

*Das am 12.06.2020 vom Deutschen Bundestag beschlossene Siebte Gesetz zur Änderung des Vierten Buches Sozialgesetzbuch und anderer Gesetze 244. https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Gesetze/siebtes-gesetz-zur-aenderung-des-vierten-buches-sozialgesetzbuch-und-anderer-gesetze.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (online-Zugriff: 13.12.2020), das zum 01.01.2021 in Kraft getreten ist, sieht in §12 eine Änderung in der Anlage 1 der Berufskrankheitenverordnung in dem Sinne vor, dass bei den Berufskrankheitennummern (BK-Nr.) 1315, 2101, 2104, 2108 bis 2110, 4301, 4302 und 5101 die Wörter „..., die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“ gestrichen werden. Praktische Umsetzungsempfehlungen werden derzeit von Vertretern der DGUV und Fachkreisen erarbeitet.

Prävention

Schutz der Beschäftigten vor Allergenexposition und Sensibilisierung durch Minimierung der arbeitsbedingten Gesundheitsgefährdungen ist zur Prävention IgE-vermittelter Haut- und Atemwegserkrankungen erforderlich [250, 255]. Dazu existieren umfangreiche berufsdermatologische und arbeitsmedizinische Leitlinien und Empfehlungen [242, 244, 246, 248, 255, 256, 257, 258, 259]. Zur Optimierung von Präventionsmaßnahmen soll die zuständige Berufsgenossenschaft frühzeitig bereits bei Krankheitsverdacht informiert werden:

- bei Hauterscheinungen mittels Hautarztbericht,
- bei Atemwegsbeschwerden mittels Berufskrankheitenanzeige.

Klinik und Differenzialdiagnostik

In Nahrungsmittelverarbeitenden Berufen sind beruflich verursachte Hauterscheinungen unterschiedlicher Genese an den Händen häufig, wobei ekzematöse Hauterscheinungen überwiegen. Handekzeme können irritativer, allergischer und endogener Genese sein. Spezifische berufliche und außerberufliche Auslöser sind anamnestisch und mittels Epikutantest abzuklären [41, 245, 255].

Tab. 19. Allergenprofile und Vorkommen als Berufsallergene (Beispiele).

Allergen- quelle	Relevante Allergene bei Verzehr	Berufsallergene	Beruf	Quelle
Weizen	ω -5-Gliadin (Tri a 19), u. a.: „wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis“ (WDEIA); Profilin (Tri a 12), nsLTP (Tri a 14); Agglutinin Isolectin 1 (Tri a 18), ω -5-Gliadin (Tri a 19), γ -Gliadin (Tri a 20), Thioredoxin (Tri a 25), „High-molecular-weight“(HMW)-Glutenin (Tri a 26), u. a.	α -Amylase-Trypsin-Inhibitoren (z. B. Tri a 28, Tri a 29.0101, Tri a 29.0201, Tri a 30, Tri a 15); „thiol reductase“ (Tri a 27); Thioredoxin (Tri a 25), Triosephosphatisomerase, α -/ β -Gliadin, 1-Cysperoxiredoxin (Tri a 32), Dehydrin (Tri a DH, Serpin, Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GA3PD), ω -5-Gliadin (Tri a 19), nsLTP (Tri a 14); Acyl-CoA-Oxidase, Fructose-bisphosphat-Aldolase, Serinproteaseinhibitor (Tri a 39), u. a.	Bäcker	[249, 250, 252, 262]
Rind	Rindfleisch: Bos d 6 und α -GAL	Rinderhaar: Bos d 2 (Lipocalin)	Landwirte Köche	[277] [243]
Soja	Gly m 4 (PR-10-Homolog), Gly m 5 (β -Conglycinin), Gly m 6 (Glycinin) u. a.	Sojamehl: hochmolekulare Allergene (Gly m 5 und 6)	Bäcker	[278, 279]
		sojahaltiger Staub: niedermolekulare Allergene (Gly m 1 und Gly m 2)	Hafenarbeiter	
Fisch	Parvalbumin z. B. Gad m 1.0101 Gad m 1.0102 Gad m 1.0201 Gad m 1.0202 Sal s 1.0101 Enolase z. B. Gad m 2.0101 Sal s 2.0101 Aldolase Gad m 3.0101 Sal s 3.0101	Haut und inhalativ Parvalbumin, Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase	fischverarbeitende Industrie, Koch	[280, 281, 282]

nsLTP = nichtspezifisches Lipidtransferprotein.

Die IgE-vermittelte Kontakturtikaria auf Nahrungsmittelallergenquellen ist von einer nichtimmunologischen Kontakturtikaria (z. B. ausgelöst durch Benzoesäure, Natriumbenzoat, Sorbinsäure, Abietinsäure, Nikotinsäureester, Zimtsäure, Zimtaldehyd, Perubalsam) zu unterscheiden [245]. Letztere bleibt meist auf das Kontaktareal beschränkt, während bei IgE-vermittelter Kontakturtikaria systemische Manifestationsformen auftreten können [260]. Berufsunabhängige Urtikariaformen sollten differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden [261].

Diagnostik

Bei Verdacht auf IgE-vermittelte arbeitsplatzbezogene allergische Erkrankungen, insbesondere arbeitsbedingte Rhinopathie/Asthma, soll die Diagnostik frühzeitig erfolgen, solange der Patient den Arbeitsplatz noch nicht aufgegeben hat [248].

Die Stufendiagnostik umfasst Anamnese, Prick-Test (bei PKD zusätzlich Epikutantest), spezifische IgE-Bestimmung und Expositionstests [241, 242, 250, 257, 258, 262]. Da Extrakte für beruflich relevante Nahrungsmittelallergenquellen häufig fehlen oder nicht ausreichend standardisiert sind, kann sich die In-vivo- und In-vitro-Diagnostik schwierig gestalten [249, 250]. Diagnostische Sensitivität und Spezifität variieren bei den derzeit verfügbaren Berufsallergenen je nach Allergenquelle und Testlösung zum Teil erheblich [259, 263]. Prick-Test-Lösungen unterschiedlicher Hersteller sollen sofern verfügbar parallel getestet werden [259]. Zum Nachweis von KU und PKD auf instabile Nahrungsmittelallergenquellen soll ein Prick-zu-Prick-Test mit frischem Material durchgeführt werden [241, 264].

Prick-Tests zur Diagnostik beruflicher Typ-I-Allergien sollen mit einer Metalllan-

7. Nahrungs- mittel als Berufsallergene

zette, sofern möglich mithilfe von Doppelbestimmungen durchgeführt werden. Sofern reproduzierbar, sollen bei negativer Negativkontrolle auch Quaddeln mit einem geringen Quaddeldurchmesser ($\geq 1,5$ mm) als positiv bewertet und serologisch bestätigt werden [259]. Es können sowohl ärztlich kontrollierte Allergenkenz und Reexposition als auch arbeitsplatzbezogene Provokationstestungen zur Diagnosesicherung erforderlich sein. Der spezifische inhalative Provokationstest entspricht dem Goldstandardverfahren für viele Auslöser des Berufsasthmas [248]. Ein negatives Ergebnis in diesem Test oder nach einer Exposition am Arbeitsplatz reicht allerdings nicht aus, um die Diagnose arbeitsbedingtes Asthma bei anderweitig guter Evidenz auszuschließen [248, 250, 257]. Weitere diagnostische Maßnahmen enthält die Leitlinie „Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen“ [248, 257].

Verlauf und Therapie

Bei beruflich verursachten IgE-vermittelten Allergien gegen Nahrungsmittelbestandteile soll eine frühzeitige Allergenkenz angestrebt werden, um zunehmende Symptome und die Entstehung einer BK 5101 (bei allergischen Hauterscheinungen) und BK 4301 (bei allergischen Atemwegssymptomen) zu verhindern [248, 256, 265]. Therapeutische Maßnahmen und der Nutzen verschiedener Managementoptionen bei arbeitsbedingter allergischer Rhinopathie und obstruktiver Atemwegserkrankung sind der Leitlinie „Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen“ [248] zu entnehmen.

Allergenkenz durch Expositionsmeidung oder Einsatz einer geeigneten Schutzausrüstung können zur Verbesserung oder Abheilung IgE-vermittelter Hauterscheinungen auf Nahrungsmittelallergenquellen führen, sind aber nicht immer erfolgreich [242]. Im nahrungsmittelverarbeitenden Bereich zeigen Betroffene mit PKD schwerere Verlaufsformen und eine ungünstigere Prognose als Patienten mit Hauterscheinungen an den Händen anderer Genese. Signifikante Unterschiede bestanden bezüglich

- der Notwendigkeit, konsequent Schutzhandschuhe bei der Arbeit zu tragen,
- der Dauer von Arbeitsunfähigkeitszeiten und

- der Häufigkeit von Berufswechsellern [246].

Ist eine Symptomkontrolle mittels Allergenkenz oder reduzierte Exposition durch technische oder organisatorische Maßnahmen oder eine persönliche Schutzausrüstung nicht zu erzielen, kann bei beruflich erworbener IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie ein objektiver Zwang zur Tätigkeitsaufgabe bestehen. In die Bewertung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) geht neben dem Ausmaß der klinischen Erscheinungen [260] auch der Anteil der durch die Allergie verschlossenen Arbeitsplätze auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt ein [256, 265].

Es kann vorkommen, dass durch Nahrungsmittelallergene gleichzeitig eine berufliche Haut- und Atemwegssymptomatik ausgelöst wird. Da es sich um ein einheitliches allergisches Krankheitsgeschehen mit Symptomen an verschiedenen Organen handelt, ist diese Konstellation als ein Versicherungsfall – gestützt auf die BK-Nr. 5101 und BK-Nr. 4301 – zu behandeln und eine Gesamt-MdE unter Berücksichtigung der Auswirkungen der Allergie zu bilden [265, 266].

Methodenreport

Initiierung der Leitlinie und Beteiligung von Interessengruppen

Die S2k-Leitlinie „Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien“ (AWMF-Registernummer 061–031) wurde von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) initiiert. Die Koordination des Leitlinienprojektes erfolgte durch Prof. Dr. med. Margitta Worm.

15 Fachgesellschaften, Berufsverbände und andere Organisationen beteiligten sich an der Erstellung der Leitlinie und entsandten Mandatsträger für die Leitliniengruppe (Tab. 20). Patienteninteressen wurden durch den Deutschen Allergie- und Asthmabund vertreten.

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Text- und Empfehlungsentwürfe der Leitlinienkapitel wurden durch die Autoren überarbeitet und anschließend der Leitliniengruppe per E-Mail vorgelegt. Bei der Ableitung

Tab. 20. Beteiligte Organisationen.

Organisation	Vertreter
Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)	Dr. med. Katja Nemat
Arbeitskreis Diätetik in der Allergologie (ak-dida)	Dr. rer. medic. Imke Reese
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)	Dr. med. Peter J. Fischer
Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)	Sabine Schnadt
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. Regina Treudler Prof. Dr. med. Knut Brockow
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Prof. Dr. med. Margitta Worm Prof. Dr. med. Uta Jappe Prof. Barbara Ballmer-Weber Prof. Dr. med. Thomas Werfel Prof. Dr. med. Torsten Zuberbier Prof. Dr. med. Joachim Saloga PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff Prof. Dr. med. Martin Raithel
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHN)	Prof. Dr. med. Ludger Klimek Prof. Dr. med. Martin Wagenmann
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Prof. Dr. med. Berthold Koletzko
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)	Prof. Dr. med. Kirsten Beyer Dr. med. Lars Lange
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Dr. med. Ute Lepp Prof. Dr. med. Jens Schreiber
Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. Vera Mahler
Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)	Prof. Dr. med. Zsolt Szépfalusi Prof. Dipl. Ing. Dr. Barbara Bohle
Berufsverband Oecotrophologie e.V. (VDOE)	Dipl. oec. troph. Christiane Schäfer
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	Prof. Dr. med. Susanne Lau
Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)	Dr. med. Martin Claßen

der Empfehlungen wurden drei Empfehlungsgrade, die die Stärke der Empfehlungen ausdrücken, unterschieden (Tab. 1).

Im Rahmen zweier interdisziplinärer Konsensuskonferenzen am 14. Dezember 2020 und 11. Januar 2021 online wurden die Empfehlungen und Kernaussagen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstim-

mung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). Bei einer Empfehlung konnte nur eine „mehrheitliche Zustimmung“ erzielt werden (50 – 74% Zustimmung). Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert. Für jene Empfehlungen oder Kernaussagen, für die aus zeitlichen Gründen kein Konsens im Rahmen der Konsensuskonferenz erzielt werden konnte, wurde ein Delphi-Verfahren durchgeführt.

Diese Leitlinie richtet sich an alle ärztlich Tätigen sowie an andere medizinisch tätige Personen, die in der Akutbehandlung, Diagnostik und Beratung von Patient/-innen mit Nahrungsmittelallergie beteiligt sind. Geschlechtsbezogene Personenbeschreibungen werden in der Schreibweise mit Genderstern angegeben; dies beinhaltet männliche, weibliche und diverse Personen.

Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Organisationen

Am 22. April 2021 wurde das Leitlinienmanuskript den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände sowie der Patientenorganisation zur Kenntnisnahme und mit der Bitte um formale Verabschiedung zugeschickt.

Zum 9. Juni 2021 erfolgte die Zustimmung der Organisationen.

Finanzierung der Leitlinie

Durch die DGAKI finanziert.

Darlegung und Umgang mit Interessenkonflikten

Zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte haben alle Mitglieder der Leitliniengruppe das Formular „Erklärung über Interessenkonflikte“ ausgefüllt. In der Konsensuskonferenz wurden die Erklärungen vorgestellt und darüber diskutiert. Es wurden keine bedeutsamen Interessenkonflikte festgestellt.

Eine Zusammenfassung der Interessenkonflikterklärung ist auf der AWMF-Website unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/061-031.html> abrufbar.

Methodenreport

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Gültig bis 31. Dezember 2024, die Aktualisierung soll durch die Verantwortungsträger der DGAKI, aktuell Leitlinienkoordinatorin dieser Leitlinie Prof. Dr. med. Margitta Worm, eingeleitet werden.

Literatur

- [1] *Muche-Borowski C, Selbmann H, Nothacker M, Müller W, Kopp I.* Ständige Kommission „Leitlinien“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012.
- [2] *Beyer M, Geraedts M, Gerlach F, Gülich M, Jäckel W, Kopp I, et al.* Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, eds. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftliche Medizinischen Fachgesellschaften. 2005/2006 + Domäne 2008.
- [3] *Nast A, Sporbeck B, Jacobs A, Erdmann R, Roll S, Sauerland U, Rosumeck S.* Study of perceptions of the extent to which guideline recommendations are binding: a survey of commonly used terminology. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; *110*: 663-668.
- [4] *Sicherer SH, Sampson HA.* Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; *120*: 491-503, quiz 504-505.
- [5] *Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yürek S, Reich A, Fiandor A, Rivero D, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Sprickelman AB, Dontje B, Roberts G, Grimshaw K, Kowalski ML, Kurowski M, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Fernández-Rivas M, et al.* Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries-The Euro-Prevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2020; *75*: 2294-2308.
- [6] *Flokstra-de Blok BM, Dubois AE.* Quality of life measures for food allergy. *Clin Exp Allergy.* 2012; *42*: 1014-1020.
- [7] *Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group.* The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014; *69*: 62-75.
- [8] *Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE, Niggemann B.* Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy.* 2004; *59*: 338-345.
- [9] *Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B.* Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy.* 2004; *34*: 1534-1541.
- [10] *Langen U, Schmitz R, Steppuhn H.* [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013; *56*: 698-706.
- [11] *Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ.* Fatal anaphylaxis: Mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; *5*: 1169-1178.
- [12] *Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, Renaudin JM, Demoly P, Tanno LK.* Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy.* 2018; *48*: 1584-1593.
- [13] *Schäfer T, Bauer CP, Beyer K, Bufer A, Friedrichs F, Gieler U, Gronke G, Hamelmann E, Hellermann M, Kleinheinz A, Klimek L, Koletzko S, Kopp M, Lau S, Müsken H, Reese I, Schmidt S, Schnadt S, Sitter H, Strömer K, Vagts J, Vogelberg C, Wahn U, Werfel T, Worm M, Muche-Borowski C.* S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Allergo J Int.* 2014; *23*: 186-199.
- [14] *de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, Arshad H, Beyer K, Boyle R, du Toit G, Eigenmann P, Grimshaw K, Hoest A, Jones C, Khaleva E, Lack G, Szajewska H, Venter C, Verhasselt V, Roberts G; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group.* Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; *31*: 813-826.
- [15] *Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, Brough H, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, Lack G; EAT Study Team.* Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med.* 2016; *374*: 1733-1743.
- [16] *Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Nariita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y; PETIT Study Team.* Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; *389*: 276-286.
- [17] *Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Kalb B, Niggemann B, Keil T, Beyer K.* Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; *139*: 1591-1599.e2.
- [18] *Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M.* Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; *139*: 1600-1607.e2.
- [19] *Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, Loh R, Prescott SL.* Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; *132*: 387-392.e1.

- [20] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015; 372: 803-813.
- [21] Pali-Schöll I, Herzog R, Wallmann J, Szalai K, Brunner R, Lukschal A, Karagiannis P, Diesner SC, Jensen-Jarolim E. Antacids and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 1091-1098.
- [22] Jordakieva G, Kundi M, Untersmayr E, Pali-Schöll I, Reichardt B, Jensen-Jarolim E. Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition. *Nat Commun*. 2019; 10: 3298.
- [23] Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 906-920.
- [24] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 291-307; quiz 308.
- [25] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, et al; NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (Suppl): S1-S58.
- [26] Lin XP, Magnusson J, Ahlstedt S, Dahlman-Höglund A, Hanson LÅ, Magnusson O, Bengtsson U, Telemo E. Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 879-887.
- [27] Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. "Entopy": localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1374-1379.
- [28] Coëffier M, Lorentz A, Manns MP, Bischoff SC. Epsilon germ-line and IL-4 transcripts are expressed in human intestinal mucosa and enhanced in patients with food allergy. *Allergy*. 2005; 60: 822-827.
- [29] Raithel M, Hahn M, Donhuijsen K, Hagel AF, Nägel A, Rieker RJ, Neurath MF, Reinshagen M. Eosinophilic gastroenteritis with refractory ulcer disease and gastrointestinal bleeding as a rare manifestation of seronegative gastrointestinal food allergy. *Nutr J*. 2014; 13: 93.
- [30] Hoh RA, Boyd SD. Gut mucosal antibody responses and implications for food allergy. *Front Immunol*. 2018; 9: 2221.
- [31] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 41-58.
- [32] Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012; 67: 691-698.
- [33] Wood A, Baxter G, Thies F, Kyle J, Duthie G. A systematic review of salicylates in foods: estimated daily intake of a Scottish population. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55 (Suppl 1): S7-S14.
- [34] Dölle S, Plank-Habibi S, Schäfer C, Ahrens B, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. Diätische Implikationen bei ASS-Unverträglichkeit. *Allergo J*. 2020; 29: 93-96.
- [35] Diesner SC, Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. [Mechanisms and risk factors for type 1 food allergies: the role of gastric digestion]. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162: 513-518.
- [36] Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, Roberts G, Skypala I, Wason J, Ewan P, Boyle R, Clark A. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144: 1584-1594.e2.
- [37] Worm M, Babina M, Hompes S. Causes and risk factors for anaphylaxis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11: 44-50.
- [38] Renz H, Biedermann T, Bufer A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M, Petersen A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M. In-vitro-Allergiediagnostik. *Allergo J*. 2010; 19: 110-128.
- [39] Ansoategui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gomez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, et al. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ*. 2020; 13: 100091.
- [40] Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, et al. In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärztverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J*. 2009; 18: 132-146.
- [41] Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schäfer C, Reese I, Saloga J, Treudler R, Zuberbier T, Waßmann A, Fuchs T, Dölle S, Raithel M, Ballmer-Weber B, Niggemann B, Werfel T. Nahrungsmittelallergie infolge immunologischer Kreuzreaktivitäten mit Inhalationsallergenen. *Allergo J Int*. 2014; 23: 16-31.
- [42] Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S. Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1323-1330.
- [43] Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev*. 2008; 29 (Suppl 1): S49-52.
- [44] Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8: 270-275.

- [45] *Platts-Mills TA, Hilger C, Jappe U, van Hage M, Gadermaier G, Spillner E, Lidholm J, Keshavarz B, Aalberse RC, Van Ree R, Goodman RE, Pomés A.* Carbohydrate epitopes currently recognized as targets for IgE antibodies. *Allergy*. 2021; all.14802. Epub ahead of print.
- [46] *Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K.* Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11: 229-235.
- [47] *Petersen A, Rennert S, Kull S, Becker WM, Notbohm H, Goldmann T, Jappe U.* Roasting and lipid binding provide allergenic and proteolytic stability to the peanut allergen Ara h 8. *Biol Chem*. 2014; 395: 239-250.
- [48] *Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Borres MP, Lilja G, Nilsson C.* Anaphylaxis to peanuts in a 16-year-old girl with birch pollen allergy and with monosensitization to Ara h 8. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1: 698-699.
- [49] *Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Haustein UF, Vieths S.* Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1 – related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 797-804.
- [50] *Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, Crivellaro M, De Carli M, Della Torre E, Della Torre F, Heffler E, Lodi Rizzini F, Longo R, Manzotti G, Marcolulli M, Melchiorre A, Minale P, Morandi P, Moreni B, Moschella A, et al.* Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 150: 271-277.
- [51] *Sánchez-Monge R, Lombardero M, García-Sellés FJ, Barber D, Salcedo G.* Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 514-519.
- [52] *Scheurer S, van Ree R, Vieths S.* The role of lipid transfer proteins as food and pollen allergens outside the Mediterranean area. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021; 21: 7.
- [53] *Moreno FJ, Clemente A.* 2S Albumin Storage Proteins: What Makes them Food Allergens? *Open Biochem J*. 2008; 2: 16-28.
- [54] *Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C.* Clinical and serological follow-up of patients with WDEIA. *Clin Transl Allergy*. 2019; 9: 26.
- [55] *Kraft M, Dölle-Bierke S, Renaudin JM, Ruëff F, Scherer Hofmeier K, Treudler R, Pfohler C, Hawranek T, Poziomkowska-Gesicka I, Jappe U, Christoff G, Müller S, Fernandez-Rivas M, García BE, De Vicente Jiménez TM, Cardona V, Kleinheinz A, Kreft B, Bauer A, Wagner N, et al.* Wheat anaphylaxis in adults differs from reactions to other types of food. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Epub ahead of print.
- [56] *Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lázaro MJ, Barber D.* Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy*. 2014; 69: 1610-1616.
- [57] *Jappe U, Petersen A, Raulf-Heimsoth M.* Allergische Soforttypreaktionen und kreuzreaktive Kohlenhydratepitope (CCD). *Allergo J*. 2013; 22: 25-32.
- [58] *Jappe U, Schwager C.* Relevance of lipophilic allergens in food allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017; 17: 61.
- [59] *Breiteneder H, Ebner C.* Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 27-36.
- [60] *Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E.* IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013; 382: 1656-1664.
- [61] *Ostblom E, Lilja G, Pershagen G, van Hage M, Wickman M.* Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 1325-1332.
- [62] *Sievers S, Rawel HM, Ringel KP, Niggemann B, Beyer K.* Wheat protein recognition pattern in tolerant and allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27: 147-155.
- [63] *Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H.* Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 10-20.
- [64] *Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, et al.* EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (Suppl 23): 1-250.
- [65] *Gadermaier G, Hauser M, Egger M, Ferrara R, Briza P, Santos KS, Zennaro D, Girbl T, Zuidmeer-Jongejan L, Mari A, Ferreira F.* Sensitization prevalence, antibody cross-reactivity and immunogenic peptide profile of Api g 2, the non-specific lipid transfer protein 1 of celery. *PLoS One*. 2011; 6: e24150.
- [66] *Hoffman DR.* Immunochemical identification of the allergens in egg white. *J Allergy Clin Immunol*. 1983; 71: 481-486.
- [67] *Bartnikas LM, Sheehan WJ, Tuttle KL, Petty CR, Schneider LC, Phipatanakul W.* Ovomucoïd specific immunoglobulin E as a predictor of tolerance to cooked egg. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2015; 6: 198-204.
- [68] *Reese I, Lange L.* Cow's milk and hen's egg allergy: what do molecular-based allergy diagnostics have to offer? *Allergo J Int*. 2015; 24: 312-319.
- [69] *Jappe U.* [Update on meat allergy. α -Gal: a new epitope, a new entity?]. *Hautarzt*. 2012; 63: 299-306.
- [70] *Wilson JM, Platts-Mills TAE.* Meat allergy and allergens. *Mol Immunol*. 2018; 100: 107-112.
- [71] *Sharp MF, Lopata AL.* Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014; 46: 258-271.
- [72] *Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C, Doyen V, Gomez-André SA, Bienvenu F, Fischer J, Ballardini N, van Hage M, Perotin JM, Silcret-Grieu S, Chabane H, Hentges H, Ollert M, Hilger C, Morisset M.* Cross-reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome. *Allergy*. 2016; 71: 1772-1781.
- [73] *Pascal M, Grishina G, Yang AC, Sánchez-García S, Lin J, Towle D, Ibañez MD, Sastre J, Sampson HA, Ayuso R.* Molecular diagnosis of shrimp allergy: Efficiency of several allergens to predict clinical reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3: 521-529.e10.
- [74] *Teo SL, Gerez IF, Ang EY, Shek LP.* Food-dependent exercise-induced anaphylaxis – a review of 5 cases. *Ann Acad Med Singapore*. 2009; 38: 905-909.

- [75] Pali-Schöll I, Blank S, Verhoeckx K, Mueller RS, Janda J, Marti E, Seida AA, Rhyner C, DeBoer DJ, Jensen-Jarolim E. EAACI position paper: Comparing insect hypersensitivity induced by bite, sting, inhalation or ingestion in human beings and animals. *Allergy*. 2019; 74: 874-887.
- [76] Schwager C, Kull S, Behrends J, Röckendorf N, Schocker F, Frey A, Homann A, Becker WM, Jappe U. Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 1331-1338.e8.
- [77] Mehlich J, Fischer J, Hilger C, Swiontek K, Morisset M, Codreanu-Morel F, Schiener M, Blank S, Ollert M, Darsow U, Biedermann T, Eberlein B. The basophil activation test differentiates between patients with alpha-gal syndrome and asymptomatic alpha-gal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 182-189.
- [78] Duan L, Celik A, Hoang JA, Schmidthaler K, So D, Yin X, Ditlof CM, Ponce M, Upton JEM, Lee JS, Hung L, Breiteneder H, Palladino C, Atkinson AR, Kim VHD, Berenji A, Asper M, Hummel D, Wong S, Alexanian-Farr M, et al. Basophil activation test shows high accuracy in the diagnosis of peanut and tree nut allergy: The Markers of Nut Allergy Study. *Allergy*. 2021; 76: 1800-1812.
- [79] Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Gröbl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J*. 2010; 19: 402-415.
- [80] Du Toit G, Santos A, Roberts G, Fox AT, Smith P, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20: 309-319.
- [81] Mahler V. Testallergene: Aktueller Stand der Verfügbarkeit aus regulatorischer Sicht. *Allergologie*. 2019; 42: 309-313.
- [82] Klimek L, Zuberbier T. Problematik von Diagnostikallergenen in Deutschland. In: Klimek L, Welfel Th, Vogelberg C (eds.). *Weißbuch Allergie*. Berlin: Springer; 2018. p. 253-261.
- [83] Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4: 229-236.e1.
- [84] Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy*. 2006; 61: 370-374.
- [85] Larramendi CH, Martín Esteban M, Pascual Marcos C, Fiandor A, Díaz Pena JM. Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish. *Allergy*. 1992; 47: 490-494.
- [86] Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy*. 2004; 59: 668-669.
- [87] Nachshon L, Goldberg MR, Elizur A, Appel MY, Levy MB, Katz Y. Food allergy to previously tolerated foods: Course and patient characteristics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121: 77-81. e1.
- [88] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, Radulovic S, Chan S, Fox A, Turcanu V, Lack G; Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) Study Team. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 135-143.e1-12.
- [89] Kansen HM, Le TM, Meijer Y, Flokstra-de Blok BMJ, Welsing PMJ, van der Ent CK, Knulst AC, van Erp FC. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29: 527-537.
- [90] Dölle S, Grünhagen J, Worm M. Dem Täter auf der Spur: Indikation und praktische Umsetzung von Nahrungsmittelprovokationen im Erwachsenenalter. *Allergologie*. 2016; 39: 523-532.
- [91] Purington N, Chintrajah RS, Long A, Sindher S, Andorf S, O'Laughlin K, Woch MA, Scheiber A, Assa'ad A, Pongracic J, Spergel JM, Tam J, Tilles S, Wang J, Galli SJ, Desai M, Nadeau KC. Eliciting dose and safety outcomes from a large dataset of standardized multiple food challenges. *Front Immunol*. 2018; 9: 2057.
- [92] Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 549-551.
- [93] Reimann HJ, Ring J, Ultsch B, Wendt P. Intragastral provocation under endoscopic control (IPEC) in food allergy: mast cell and histamine changes in gastric mucosa. *Clin Allergy*. 1985; 15: 195-202.
- [94] Bengtsson U, Knutson TW, Knutson L, Danneaus A, Hällgren R, Ahlstedt S. Eosinophil cationic protein and histamine after intestinal challenge in patients with cow's milk intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 216-221.
- [95] Santos J, Bayarri C, Saperas E, Nogueiras C, Antolin M, Mourelle M, Cadahia A, Malagelada JR. Characterisation of immune mediator release during the immediate response to segmental mucosal challenge in the jejunum of patients with food allergy. *Gut*. 1999; 45: 553-558.
- [96] Schwab D, Raithe M, Klein P, Winterkamp S, Weidenhiller M, Radespiel-Troeger M, Hochberger J, Hahn EG. Immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein in segmental lavage fluid of the small and large bowel identify patients with food allergy. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 508-514.
- [97] Arslan G, Ødegaard S, Elsayed S, Florvaag E, Berstad A. Food allergy and intolerance: response to intestinal provocation monitored by endosonography. *Eur J Ultrasound*. 2002; 15: 29-36.
- [98] Pickert CN, Lorentz A, Manns MP, Bischoff SC. Colonoscopic allergen provocation test with rBet v 1 in patients with pollen-associated food allergy. *Allergy*. 2012; 67: 1308-1315.
- [99] Warners MJ, Terreehorst I, van den Wijngaard RM, Akkerdaas J, van Esch BCAM, van Ree R, Versteeg SA, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Abnormal responses to local esophageal food allergen injections in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018; 154: 57-60. e2.
- [100] Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mössinger M, Ruchay Z, Röcken C, Milla PJ, Das M, Böttner M, Wedel T, Schuppan D. Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not

- associated with immunoglobulin E. *Gastroenterology*. 2019; *157*: 109-118.e5.
- [101] Benson TE, Arkins JA. Cytotoxic testing for food allergy: evaluation of reproducibility and correlation. *J Allergy Clin Immunol*. 1976; *58*: 471-476.
- [102] Committee of Public Health. Statement on cytotoxic testing for food allergy (Bryan's test). *Bull N Y Acad Med*. 1988; *64*: 117-119.
- [103] Ernst E. Iridology: A systematic review. *Forsch Komplementarmed*. 1999; *6*: 7-9.
- [104] Garrow JS. Kinesiology and food allergy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; *296*: 1573-1574.
- [105] Niggemann B, Grüber C. Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases. *Allergy*. 2004; *59*: 806-808.
- [106] Zeng Q, Dong SY, Wu LX, Li H, Sun ZJ, Li JB, Jiang HX, Chen ZH, Wang QB, Chen WW. Variable food-specific IgG antibody levels in healthy and symptomatic Chinese adults. *PLoS One*. 2013; *8*: e53612.
- [107] Sethi TJ, Lessof MH, Kemeny DM, Lambourn E, Tobin S, Bradley A. How reliable are commercial allergy tests? *Lancet*. 1987; *1*: 92-94.
- [108] Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, Kleine-Tebbe J; EAACI Task Force. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2008; *63*: 793-796.
- [109] Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; *15*: 86-90.
- [110] Hammond C, Lieberman JA. Unproven diagnostic tests for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; *38*: 153-163.
- [111] Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, Passalacqua G, Savi E, Ebo D, Gómez RM, Luengo Sánchez O, Oppenheimer JJ, Jensen-Jarolim E, Fischer DA, Haahntela T, Antila M, Bousquet JJ, Cardona V, Chiang WC, Demoly PM, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020; *13*: 100080.
- [112] Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Henning AK, Mayer L, Burks AW, Grishin A, Stablein D, Sampson HA. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; *131*: 805-812.
- [113] Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Fiocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir ST, Clausen M, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K, Mills EN, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015; *70*: 963-972.
- [114] Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; *103*: 717-728.
- [115] Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy*. 1987; *17*: 571-578.
- [116] Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; *110*: 304-309.
- [117] Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A, Larco JJ, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Dahdah L, Mackie A, Sprickelman AB, Schoemaker AA, Dubakiene R, Butiene I, Kowalski ML, Zeman K, Gavrilis S, Keil T, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy*. 2016; *71*: 350-357.
- [118] Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; *102*: 410-415.
- [119] Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; *125*: 683-686.
- [120] Green TD, LaBelle VS, Steele PH, Kim EH, Lee LA, Mankad VS, Williams LW, Anstrom KJ, Burks AW. Clinical characteristics of peanut-allergic children: recent changes. *Pediatrics*. 2007; *120*: 1304-1310.
- [121] Savage JH, Limb SL, Brereton NH, Wood RA. The natural history of peanut allergy: Extending our knowledge beyond childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; *120*: 717-719.
- [122] Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, Matsui EC, Peng RD, Lenehan PJ, Wood RA. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; *108*: 326-331.e3.
- [123] Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; *85*: 473-476.
- [124] Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; *107*: 367-374.
- [125] Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, Lowe A, Tang ML, Gurrin LC; HealthNuts Study. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; *135*: 1257-1266.e1-2.
- [126] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; *116*: 1087-1093.
- [127] Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; *9*: 270-277.
- [128] Röckmann H, van Geel MJ, Knulst AC, Huiskes J, Buijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014; *4*: 9.
- [129] Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; *120*: 638-646.
- [130] Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, Huttegger I, Jakob T, Klimek L, Kopp MV, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Seifert R, Stöcker

- B, Treudler R, Vogelberg C, et al. [Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE)]. *Allergo J.* 2021; 30: 20-49.
- [131] Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K, Niggemann B, Pfohler C, Rabe U, Reissig A, Rietschel E, Scherer K, Treudler R, Ruëff F. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111: 367-375.
- [132] Chong KW, Ruiz-Garcia M, Patel N, Boyle RJ, Turner PJ. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124: 473-478.
- [133] Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ.* 2003; 169: 307-311.
- [134] Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87: 867-872.
- [135] Reimers A, Müller U. Behandlung des anaphylaktischen Schocks. *Therapeutische Umschau.* 2001; 58: 325-328.
- [136] Kaiser H, Kley H. Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis. Neubearb Aufl. Stuttgart – New York: Thieme. 2002.
- [137] Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 78: 76-83.
- [138] de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Host A, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Agache I, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy.* 2014; 69: 159-167.
- [139] Kocoshis S, Gryboski JD. Use of cromolyn in combined gastrointestinal allergy. *JAMA.* 1979; 242: 1169-1173.
- [140] Ortolani C, Pastorello E, Zanussi C. Prophylaxis of adverse reactions to foods. A double-blind study of oral sodium cromoglycate for the prophylaxis of adverse reactions to foods and additives. *Ann Allergy.* 1983; 50: 105-109.
- [141] Van Elburg RM, Heymans HS, De Monchy JG. Effect of disodium cromoglycate on intestinal permeability changes and clinical response during cow's milk challenge. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993; 4: 79-85.
- [142] Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, Cortina P, Peroli P, Nicolis F, Favari F, Pacor ML. Double-blind cross-over trial of oral sodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome due to food intolerance. *Clin Exp Allergy.* 1991; 21: 569-572.
- [143] Stefanini GF, Saggiaro A, Alvisi V, Angelini G, Capurso L, di Lorenzo G, Dobrilla G, Dodero M, Galimberti M, Gasbarrini G, Manghisi O, Marsigli L, Mazzacca G, Rigo L, Sacerdoti G, Scolozzi R, Surrenti C, Grazioli I, Melzi G. Oral cromolyn sodium in comparison with elimination diet in the irritable bowel syndrome, diarrheic type. Multicenter study of 428 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30: 535-541.
- [144] Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2010; 59: 1213-1221.
- [145] Burks AW, Sampson HA. Double-blind placebo-controlled trial of oral cromolyn in children with atopic dermatitis and documented food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 81: 417-423.
- [146] Raithe M, Weidenhiller M, Wilken V, Hochberger J, Mühlendorfer S, Hahn E. Potential use of budesonide in food hypersensitivity. In: Dignass A, Gross V, Buhr HJ, James OFW (eds). *Topical steroids in gastroenterology and hepatology.* Dordrecht: Kluwer Academic Publisher BV; 2004. p. 63-70.
- [147] Kuruvilla ME, Mathew S, Avadhani V. Treatment of refractory mastocytic enterocolitis with budesonide. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018; 27: 327-329.
- [148] Lepp U, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, et al. Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie. *Allergo J.* 2010; 19: 187-195.
- [149] Miceli Sopo S, Greco M, Cuomo B, Bianchi A, Liotti L, Monaco S, Dello Iacono I. Matrix effect on baked egg tolerance in children with IgE-mediated hen's egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 465-470.
- [150] Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Bianchi A, Cuomo B, Liotti L, Iacono ID. Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016; 44: 517-523.
- [151] Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 13-23, quiz 24.
- [152] Bird JA, Clark A, Dougherty I, Brown LS, Arneson A, Crain M, Parrish C. Baked egg oral immunotherapy desensitizes baked egg allergic children to lightly cooked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 667-669.e4.
- [153] Esmaeilzadeh H, Alyasin S, Haghghat M, Nabavizadeh H, Esmaeilzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019; 47: 517-523.

- cal trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29: 747-753.
- [154] *Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, Elizur A, Levy MB, Eisenberg E, Sampson HA, Katz Y.* Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1601-1606.
- [155] *Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA.* Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 125-131.e2.
- [156] *Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, Nowak-Węgrzyn A.* Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 473-480.e1.
- [157] *Upton J, Nowak-Węgrzyn A.* The impact of baked egg and baked milk diets on IgE- and Non-IgE-Mediated Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 55: 118-138.
- [158] *Reese I, Schäfer C.* Einsatz von therapeutischen Spezialnahrungen im Säuglingsalter – Bedarfsdeckung unter veränderten Voraussetzungen. *Allergologie.* 2013; 36: 502-509.
- [159] *Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ.* The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 808-822.
- [160] *Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, Haschke-Becher E, Wahn U.* Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 348-354.
- [161] *Koletzko S, Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B.* Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2009; 157: 687-691.
- [162] *Koletzko B; Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie.* Stellungnahme zur Verwendung von Säuglingsnahrungen auf Sojaeiweißbasis. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2006; 154: 913-916.
- [163] *Ellis MH, Short JA, Heiner DC.* Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula. *J Pediatr.* 1991; 118: 74-77.
- [164] *Høst A, Halken S.* Hypoallergenic formulas – when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy.* 2004; 59 (Suppl 78): 45-52.
- [165] *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF); Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen.* https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-0011_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf. 2017. Zugegriffen: 24.06.2020.
- [166] *Europäische Union, ed.* Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 1924/2006 und (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Richtlinie 87/250/EWG der Kommission, der Richtlinie 90/496/EWG des Rates, der Richtlinie 1999/10/EG der Kommission, der Richtlinie 2000/13/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, der Richtlinien 2002/67/EG und 2008/5/EG der Kommission und der Verordnung (EG) Nr. 608/2004 der Kommission. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:de:PDF>. Zugegriffen 23.07.2014. 2011.
- [167] *Miller JB.* A double-blind study of food extract injection therapy: a preliminary report. *Ann Allergy.* 1977; 38: 185-191.
- [168] *Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY.* Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 256-262.
- [169] *Zuidmeer-Jongejan L, Huber H, Swoboda I, Rigby N, Versteeg SA, Jensen BM, Quaak S, Akkerdaas JH, Blom L, Asturias J, Bindslev-Jensen C, Bernardi ML, Clausen M, Ferrara R, Hauer M, Heysse J, Kopp S, Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Linhart B, et al.* Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015; 166: 41-51.
- [170] *Asero R.* Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28: 1368-1373.
- [171] *Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, Taams LS, Knol EF, van Hoffen E, van Ree R, Knulst AC.* Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 761-769.
- [172] *Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A.* Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy.* 2004; 59: 1272-1276.
- [173] *Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P, Passalacqua G.* Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 156: 416-422.
- [174] *Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A, Ballmer-Weber B, Worm M, Werfel T, Jappe U, Biedermann T, Schmitt J, Brehler R, Kleinheinz A, Kleine-Tebbe J, Brüning H, Ruëff F, Ring J, Saloga J, Schäkel K, Holzhauser T, Vieths S, Simon JC.* BASALIT trial: double-blind placebo-controlled allergen immunotherapy with rBet v 1-FV in birch-related soya allergy. *Allergy.* 2017; 72: 1243-1253.
- [175] *van Hoffen E, Peeters KA, van Neerven RJ, van der Tas CW, Zuidmeer L, van Ieperen-van Dijk AG, et al.* Effect of birch pollen-specific immunotherapy on birch pollen-related hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 100-101, 1.e1-3.
- [176] *Bindslev-Jensen C, de Kam P-J, van Twoujver E, Boot Boot D, El Galta R, Pahlow Mose A, Tannert LK, Opstelten D-J.* SCIT-treatment with a chemically modified, aluminum hydroxide adsorbed peanut extract (HAL-MPE1) was generally safe

- and well tolerated and showed immunological changes in peanut allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; *139*: AB191.
- [177] *Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Liu AH, Stablein D, Henning AK, Mayer L, Lindblad R, Plaut M, Sampson HA; Consortium of Food Allergy Research (CoFAR).* Sublingual immunotherapy for peanut allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; *131*: 119-127.e1-7.
- [178] *Burks AW, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Fleischer DM, Scurlock AM, Vickery BP, Liu AH, Henning AK, Lindblad R, Dawson P, Plaut M, Sampson HA; Consortium of Food Allergy Research.* Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; *135*: 1240-1248.e1-3.
- [179] *Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, Wood RA.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; *135*: 1275-1282.e1-6.
- [180] *Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, Steele P, Kamilaris J, Vickery B, Burks AW.* Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; *127*: 640-646.e1.
- [181] *Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, Castelló JV, Alonso R, de Mateo JA, Cerdá-Trias T, San Miguel-Moncin MM, Monzón S, García M, Palacios R, Cisteró-Bahima A.* Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; *116*: 1073-1079.
- [182] *Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, Martín S, Barber D, Rico P, Tabar AI.* Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy.* 2009; *64*: 876-883.
- [183] *Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S, Frommlet F, Kopp S, Wolkersdorfer M, Wöhrl S, Bastl K, Huber H, Berger U, Bohle B.* Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; *141*: 1002-1008.
- [184] *Sánchez Acosta G, Kinaciyan T, Kitzmüller C, Möbs C, Pfützner W, Bohle B.* IgE-blocking antibodies following SLIT with recombinant Mal d 1 accord with improved apple allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; *146*: 894-900.e2.
- [185] *Kitzmüller C, Jahn-Schmid B, Kinaciyan T, Bohle B.* Sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 downregulates the allergen-specific Th2 response. *Allergy.* 2019; *74*: 1579-1581.
- [186] *Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ.* Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res.* 2004; *48*: 441-448.
- [187] *Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, Francis JN, Ebner C, Bohle B.* Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; *119*: 937-943.
- [188] *Till SJ, Stage BS, Skypala I, Biedermann T.* Potential treatment effect of the SQ tree SLIT-tablet on pollen food syndrome caused by apple. *Allergy.* 2020; *75*: 2059-2061.
- [189] *Dupont C, Bourrier T, de Blay F, Guénard-Bilbault L, Sauvage C, Cousin M, et al.* Peanut epicutaneous immunotherapy (EPIT) in peanut-allergic children: 18 Months treatment in the Arachid study. *Allergy Clin Immunol.* 2014; *133*: AB102.
- [190] *Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, Sussman GL, Brown-Whitehorn TF, Nadeau KC, Cheema AS, Leonard SA, Pongracic JA, Sauvage-Delebarre C, Assa'ad AH, de Blay F, Bird JA, Tilles SA, Boralevi F, Bourrier T, Hébert J, Green TD, Gerth van Wijk R, Knulst AC, et al.* Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; *318*: 1798-1809.
- [191] *Sampson HA, Agbotounou W, Thébault C, Ruban C, Martin L, Sussman G, Brown-Whitehorn TF, Yang WH, Nadeau KC, Cheema AS, Leonard SA, Sauvage C, Assa'ad AH, de Blay F, Bird JA, Tilles SA, Boralevi F, Bourrier T, Benhamou P-H, Dupont C.* Enhanced efficacy and confirmed safety of a two-year epicutaneous immunotherapy (EPIT) treatment of peanut allergy with Viaskin® peanut: The continuation of the vipes phase IIb randomized controlled trial (RCT). *J Allergy Clin Immunol.* 2016; *137*: AB408.
- [192] *Sampson HA, Agbotounou W, Thébault C, Charles R, Martin L, Yang WH, Sussman G, Brown-Whitehorn TF, Nadeau KC, Cheema AS, Leonard SA, Pongracic JA, Sauvage C, Assa'ad AH, de Blay F, Bird JA, Tilles SA, Boralevi F, Bourrier T, Shreffler WG, et al.* Epicutaneous immunotherapy (EPIT) is effective and safe to treat peanut allergy: a multi-national double-blind placebo-controlled randomized phase IIb trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; *135* (2S): AB390.
- [193] *Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G, Bégin P, Nowak-Węgrzyn A, Petroni D, Beyer K, Brown-Whitehorn T, Hebert J, Hourihane JO, Campbell DE, Leonard S, Chinthrajah RS, Pongracic JA, Jones SM, Lange L, Chong H, Green TD, Wood R, Cheema A, et al.* Effect of Epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein ingestion among children with peanut allergy: The PEPITES randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; *321*: 946-955.
- [194] *Fleischer DM, Shreffler WG, Campbell DE, Green TD, Anvari S, Assa'ad A, Bégin P, Beyer K, Bird JA, Brown-Whitehorn T, Byrne A, Chan ES, Cheema A, Chinthrajah S, Chong HJ, Davis CM, Ford LS, Gagnon R, Greenhawt M, Hourihane JO, et al.* Long-term, open-label extension study of the efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy in children: PEOPLE 3-year results. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; *146*: 863-874.

- [195] *Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, Palmer C, Deighton J, Ewan P, Clark A.* Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2014; 383: 1297-1304.
- [196] *Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, Stablein D, Henning AK, Vickery BP, Liu AH, Scurlock AM, Shreffler WG, Plaut M, Sampson HA; Consortium of Food Allergy Research (CoFAR).* Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med.* 2012; 367: 233-243.
- [197] *Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, Vita D, Barberio G, De Luca R, Pajno GB.* A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 443-448.
- [198] *Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S.* Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 66-74.
- [199] *Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, Steele P, Driggers S, Burks AW, Wood RA.* The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 448-455, e1-5.
- [200] *Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A.* Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 343-347.
- [201] *Mansouri M, Movahhedi M, Pourpak Z, Akramian R, Shokohi Shormasti R, Mozaffari H, et al.* Oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy: a prospective clinical trial. *Tehran Univ Med J.* 2007; 65: 11-18.
- [202] *Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, Plaza AM, Alonso E, Garde J, Nevot S, Echeverria L, Santana C, Cerdá JC, Escudero C, Guallar I, Piquer M, Zapatero L, Ferré L, Bracamonte T, Muriel A, et al.* Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41: 1297-1304.
- [203] *Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E.* Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 75-83.
- [204] *Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frenz P, Hatahet R, Hanss Ch, Beaudouin E, Petit N, Kanny G.* Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007; 39: 12-19.
- [205] *Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, Passalacqua G.* Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 376-381.
- [206] *Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, Buonomo A, Gasbarrini G, Di Campli C, Schiavino D.* Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 459-465.
- [207] *Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB.* Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45: 52-58.
- [208] *Salmivesi S, Korppi M, Mäkelä MJ, Paasilta M.* Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr.* 2013; 102: 172-176.
- [209] *Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, Wood RA.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 1154-1160.
- [210] *Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, Hiegel A, Kamilaris J, Carlisle S, Yue X, Kulis M, Pons L, Vickery B, Burks AW.* A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 654-660.
- [211] *Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, Machinena A, Martín-Mateos MA, Plaza AM.* Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44: 130-141.
- [212] *Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, Pongracic JA, Henning AK, Lindblad RW, Beyer K, Sampson HA.* Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 651-661.e9.
- [213] *Brožek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, Fiocchi A, Schünemann HJ.* Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 363-374.
- [214] *Calvani M, Giorgio V, Miceli Sopo S.* Specific oral tolerance induction for food. A systematic review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010; 42: 11-19.
- [215] *Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A.* Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014; 111: 12-22.
- [216] *Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FE, Sheikh A.* Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD009014.
- [217] *Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R.* Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD009542.
- [218] *Soller L, Abrams EM, Carr S, Kapur S, Rex GA, Leo S, et al.* First real-world effectiveness analysis of preschool peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9: 1349-1356.e1.
- [219] *Chinthrajah RS, Cao S, Dunham T, Sampath V, Chandra S, Chen M, Sindher S, Nadeau K.* Oral immunotherapy for peanut allergy: The pro argument. *World Allergy Organ J.* 2020; 13: 100455.
- [220] *Bluncken K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Holzhauser T, Roeder M, Rosenfeld L,*

- Hartmann O, Niggemann B, Beyer K. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 479-491.e10.
- [221] Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, Jones SM, Shreffler WG, Marcantonio A, Zawadzki R, Sher L, Carr WW, Fineman S, Greos L, Rachid R, Ibáñez MD, Tilles S, Assa'ad AH, Nilsson C, Rupp N, et al; PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1991-2001.
- [222] Trendelenburg V, Blumchen K, Bellach J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Holzhauser T, Röder M, Niggemann B, Beyer K. Peanut oral immunotherapy protects patients from accidental allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 2437-2441.e3.
- [223] O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, Fernández-Rivas M, Turner PJ, Blumchen K, Nilsson C, Ibáñez MD, Deschildre A, Muraro A, Sharma V, Erlewyn-Lajeunesse M, Zubeldia JM, De Blay F, Sauvage CD, Byrne A, Chapman J, Boralevi F, DunnGalvin A, O'Neill C, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4: 728-739.
- [224] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007; 62: 1261-1269.
- [225] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR Jr; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003; 348: 986-993.
- [226] Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, Wong DA. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1309-1310.e1.
- [227] Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, Macglashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 1123-1129.e2.
- [228] Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, Rudman Spergel A, Desai M, Galli SJ, Nadeau KC, Chinthrajah RS. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 85-94.
- [229] Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, Silverberg JI, Menter A, Krueger JG, Zhang R, Chaudhry U, Swanson B, Graham NMH, Pirozzi G, Yancopoulos GD, D Hamilton JD. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 155-172.
- [230] Chinthrajah S, Cao S, Liu C, Lyu SC, Sindher SB, Long A, Sampath V, Petroni D, Londei M, Nadeau KC. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight*. 2019; 4: e131347.
- [231] Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, Grosber M, Jakob T, Klimek L, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Przybilla B, Riettschel E, Rueff F, Schnadt S, Szczepanski R, Worm M, Kupfer J, Gieler U, et al; working group on anaphylaxis training and education (AGATE). Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy*. 2015; 70: 227-235.
- [232] Ring J, Brockow K, Kugler C, Gebert N, Grando K, Götz D, Hutegger I, Lüthi H, Münch D, Spindler T, Schmid-Grendelmeier P, Gieler U. New aspects in allergy education with special emphasis on anaphylaxis. *Allergo J Int*. 2017; 26: 267-272.
- [233] RKI-Homepage: Masernimpfung: Wirksamkeit, Sicherheit und Kontraindikationen. www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/MMR/FAQ_Uebersicht_MSG.html.
- [234] Khakoo G, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ*. 2000; 320: 929-932.
- [235] James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1262-1266.
- [236] Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ*. 1994; 309: 223-225.
- [237] Centers for Disease Control and Prevention. Flu vaccine and people with egg allergies. <https://www.cdc.gov/flu/prevent/egg-allergies.htm>.
- [238] Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13: 1049-1057.
- [239] Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M; SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2015; 351: h6291.
- [240] Worm M, Ring J, Klimek L, Jakob T, Lange L, Treudler R, Beyer K, Werfel T, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, Heller AR, Hoffmann F, Hutegger I, Kopp MV, Kugler C, Lommatzsch M, Pfaar O, Riettschel E, et al. [Covid-19 vaccination and risk of anaphylaxis – Recommendations for practical management]. *MMW Fortschr Med*. 2021; 163: 48-51.
- [241] Mahler V, Glöckler A, Worm M, Spornraft-Ragaller P, Bauer A, Dickel H, et al. Proteinkontaktdermatitis. *Allergologie*. 2013; 36: 219-226.
- [242] Nicholson PJ, Llewellyn D, English JS; Guidelines Development Group. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. *Contact Dermat*. 2010; 63: 177-186.
- [243] Anemüller W, Mohr M, Brans R, Homann A, Jappe U. [Alpha-Gal-associated delayed red meat anaphylaxis as an occupational disease]. *Hautarzt*. 2018; 69: 848-852.

- [244] https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Gesetze/siebtes-gesetz-zur-aenderung-des-vierten-buches-sozialgesetzbuch-und-anderer-gesetze.pdf;jsessionid=AE2E1FF0B369D08764E81EBA24A8B221.delivery1-replication?__blob=publicationFile&v=1 (online-Zugriff: 13.12.2020).
- [245] Mahler V. Chefs and food handlers. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ (eds.). *Contact Dermatitis*; 6th edition. Cham, Switzerland: Springer nature Switzerland AG; 2021. p. 499-512.
- [246] Vester L, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Consequences of occupational food-related hand dermatoses with a focus on protein contact dermatitis. *Contact Dermat.* 2012; 67: 328-333.
- [247] Pesonen M, Koskela K, Aalto-Korte K. Contact urticaria and protein contact dermatitis in the Finnish Register of Occupational Diseases in a period of 12 years. *Contact Dermat.* 2020; 83: 1-7.
- [248] Baur X, Heutelbeck A, Kujath P, Stahlkopf H; *German Society for Occupational and Environmental Medicine*. Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen: Interdisziplinäre S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin [Prevention of occupational airway diseases: interdisciplinary guideline of the German Society for Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie*. 2011; 65: 263-282.
- [249] Raulf-Heimsoth M, Kespohl S, Liebers V, Rihs H, Rozynek P, Sander I, van Kampen V. Berufbedingte Typ I-Allergien. *Allergo J.* 2009; 18: 538-550.
- [250] Raulf-Heimsoth M, van Kampen V, Kespohl S, Sander I, Merget R, Brüning T. Inhalationsallergien am Arbeitsplatz. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012; 55: 363-372.
- [251] Barbuzza O, Guarneri F, Galtieri G, Gangemi S, Vaccaro M. Protein contact dermatitis and allergic asthma caused by *Anisakis simplex*. *Contact Dermat.* 2009; 60: 239-240.
- [252] Matsuo H, Uemura M, Yorozuya M, Adachi A, Morita E. Identification of IgE-reactive proteins in patients with wheat protein contact dermatitis. *Contact Dermat.* 2010; 63: 23-30.
- [253] Raulf M. Immediate type hypersensitivity by occupational materials. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ (eds.). *Contact Dermatitis*; 6th edition. Cham, Switzerland: Springer nature Switzerland AG; 2021. p. 499-512.
- [254] Jappe U, Vieths S. Lupine, a source of new as well as hidden food allergens. *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54: 113-126.
- [255] Adisesh A, Robinson E, Nicholson PJ, Sen D, Wilkinson M; *Standards of Care Working Group*. U.K. standards of care for occupational contact dermatitis and occupational contact urticaria. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 1167-1175.
- [256] *Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung V. (DGUV)* (eds.) *Bamberger Empfehlungen*. Empfehlungen zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebskrankungen. Ausgabe Juni 2017. www.dguv.de/publikationen, Bestellnummer 10196. <https://publikationen.dguv.de/versicherungsleistungen/berufskrankheiten/2058/bamberger-empfehlung>.
- [257] Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, Heffler E, Maestrelli P, Pauli G, Perfetti L, Quirce S, Sastre J, Siracusa A, Walusiak-Skorupa J, van Wjik RG; *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy*. 2012; 67: 491-501.
- [258] Moscato G, Vandenplas O, Van Wjik RG, Malo JL, Perfetti L, Quirce S, Walusiak J, Castano R, Pala G, Gautrin D, De Groot H, Folletti I, Yacoub MR, Siracusa A; *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res.* 2009; 10: 16.
- [259] van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Raulf-Heimsoth M. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy*. 2013; 68: 580-584.
- [260] von Krogh G, Maibach HI. The contact urticaria syndrome – an updated review. *J Am Acad Dermatol.* 1981; 5: 328-342.
- [261] Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, et al. S3-Leitlinie Urtikaria Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo J.* 2011; 20: 249-258.
- [262] Mahler V. Prick and intracutaneous testing and IgE testing. In: John SM, Johansen JD, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HI (eds.) *Kanerva's occupational dermatology*. 3rd edition. Cham: Springer International; 2020. p. 1317-1345.
- [263] van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Kotschy-Lang N, Müsken H, Mahler V, Schliemann S, Ochmann U, Sültz J, Worm M, Sander I, Zahradnik E, Brüning T, Merget R, et al. Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy*. 2013; 68: 651-658.
- [264] Mahler V, Drexler H. [Dermatologic occupationally relevant type I allergies]. *Hautarzt*. 2004; 55: 34-41.
- [265] Nowak D, Diepgen TL, Drexler H; *Consensus of the German Society of Pneumology, the Working Group of Dermatology in the German Dermatologic Society and the German Society for Occupational and Environmental Medicine*. [Reduced earning capacity due to IgE-mediated skin and airway allergy. Consensus paper]. *Pneumologie*. 2004; 58: 365-366.
- [266] Skudlik C, Allmers H, John S, Becker D, Dickel H, Geier J, Häberle M, Lessmann H, Mahler V, Wagner E, Weisshaar E, Wehrmann W, Werfel T, Zagrodnik F, Diepgen TL. Beurteilung der Auswirkungen einer Allergie gegenüber Naturgummilatax bei der Minderung der Erwerbsfähigkeit im Rahmen der BK 5101. *Dermatol Beruf Umw.* 2010; 58: 54-60.
- [267] Commins SP, Platts-Mills TA. Tick bites and red meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 354-359.
- [268] Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Vuillermin P, Tang ML, Ponsonby AL, Matheson M, Hill DJ, Allen KJ; *HealthNuts Study Investigators*. Which in-

- fants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45: 255-264.
- [269] Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 24-35.
- [270] Kleine-Tebbe J, Jappe U. Molekulare Allergiediagnostik: Entwicklung und Bedeutung für die klinische Praxis. *Allergologie*. 2013; 36: 327-349.
- [271] Henzgen M, Ballmer-Weber B, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo J*. 2008; 17: 401-406.
- [272] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 992-1007.
- [273] Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012; 161: 482-487.e1.
- [274] Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, Tang ML, Tey D, Robinson M, Hill D, Czech H, Thiele L, Osborne NJ, Allen KJ; HealthNuts study. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 485-491.
- [275] Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 39-43.
- [276] Tsabouri S, Triga M, Makris M, Kalogeromitros D, Church MK, Priftis KN. Fish and shellfish allergy in children: review of a persistent food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23: 608-615.
- [277] Santa H, Saarela JT, Laatikainen R, Rautianen J, Virtanen T, Rytönen M, Mäntylä R. A bovine dander allergen, comparative modeling, and similarities and differences in folding with related proteins. *J Protein Chem*. 1998; 17: 657-662.
- [278] Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Peron-Garoffo L, Utsumi S, Poulsen LK, Vieths S. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 452-458.
- [279] Quirce S, Polo F, Figueredo E, González R, Sastre J. Occupational asthma caused by soybean flour in bakers – differences with soybean-induced epidemic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30: 839-846.
- [280] Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, Hilger C, Hentges F. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol*. 2014; 5: 179.
- [281] Dickel H, Bruckner T, Altmeyer P, Künzberger B. [Seafood allergy in cooks: a case series and review of the literature]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 12: 891-902.
- [282] Lopata AL, Jeebhay MF. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13: 288-297.
- [283] Behrends J, Schwager C, Hein M, Scholzen T, Kull S, Jappe U. Innovative robust basophil activation test using a novel gating strategy reliably diagnosing allergy with full automation. *Allergy*. 2021. Epub ahead of print.



Univ.-Prof. Dr. med. M. Worm
Allergologie und Immunologie
Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
corporate member of
Freie Universität Berlin and
Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
margitta.worm@charite.de

¹Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, ²Ernährungsberatung und -therapie, Schwerpunkt Allergologie, München, Deutschland, ³Universitätsspital Zürich, Dermatologische Klinik, Zürich, und Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Dermatologie und Allergologie, St. Gallen, Schweiz, ⁴Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, ⁵Institut für Ernährungsmedizin und Prävention, Universität Hohenheim, Stuttgart, Deutschland, ⁶Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Österreich, ⁷Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, ⁸Klinik für Kinder und Jugendmedizin/Päd. Intensivmedizin, Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess Klinikum Bremen-Mitte, ⁹Praxis für Kinder- und Jugendmedizin m. S. Allergologie und Kinderpneumologie, Schwäbisch Gmünd, ¹⁰Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, Bielefeld, ¹¹Forschungsgruppe Klinische und Molekulare Allergologie, Forschungszentrum Borstel, Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Borstel, ¹²Interdisziplinäre Allergie-Ambulanz, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, ¹³Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin, ¹⁴Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, ¹⁵Kinderklinik und Kinderpoliklinik, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München, ¹⁶Kinder- und Jugendmedizin, St.-Marien-Hospital, Bonn, ¹⁷Praxis für Lungenheilkunde und Allergologie, Buxtehude, ¹⁸Paul-Ehrlich-Institut, Langen, ¹⁹Praxis für Kinderpneumologie/Allergologie am Kinderzentrum Dresden (Kid), Dresden, ²⁰Medizinische Klinik II, Malteser Waldkrankenhaus, Erlangen, ²¹Hautklinik, Universitätsmedizin Mainz, ²²Ernährungstherapie, Schwerpunkt Allergologie & Gastroenterologie, Schwarzenbek, ²³Deutscher Allergie- und Asthmabund, Mönchengladbach, ²⁴Pneumologie, Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Deutschland, ²⁵Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich, ²⁶Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Leipzig, Deutschland, ²⁷Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, ²⁸Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, ²⁹Dermatologische Allergie-Folgenforschung, Campus Benjamin Franklin, Universitätsmedizin Berlin

CME-Fragen zu diesem Artikel

Besuchen Sie den Online-Kurs zu diesem Artikel unter:

<https://cme.medcram.de/deutsche-gesellschaft-fuer-allergologie/>

Hier finden Sie auch Online-Kurse zu anderen Artikeln aus der *Allergologie*.



1. Welche Aussage zur Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie in Deutschland trifft zu?

- A Bei Kindern beträgt sie 10%.
- B Bei Kindern beträgt sie 1%.
- C Bei Kindern beträgt sie ca. 4 – 6 %.
- D Bei Erwachsenen beträgt sie 5%.
- E Bei Erwachsenen beträgt sie < 1%

2. Welche Aussage zur Prävention der Nahrungsmittelallergie trifft zu?

- A Hühnerei sollte frühzeitig roh eingeführt werden.
- B Hühnerei sollte bei der Einführung gebacken oder gekocht eingeführt werden.
- C Alle Nahrungsmittelallergene sollten ab dem 2. Lebensjahr eingeführt werden.
- D Fisch sollte ab dem 5. Lebensjahr eingeführt werden.
- E Erdnuss kann jederzeit eingeführt werden.

3. Welche der genannten Faktoren sind mögliche Kofaktoren einer Nahrungsmittelallergie?

- A Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck
- B Körperliche Anstrengung, Alkoholgenuß, Schlafentzug
- C Antibiotikaeinnahme, Menstruation, Asthma bronchiale
- D NSAID-Einnahme, Schilddrüsenunterfunktion, Hyperurikämie
- E Hypothyreose, Asthma bronchiale, Laktoseintoleranz

4. Welches der rekombinanten Allergene ist zur Bestimmung einer Speicherproteinsensibilisierung geeignet?

- A sIgE Bet v 1
- B sIgE Gly m 4
- C sIgE Cor a 14
- D sIgE Pru p 3
- E sIgE Api g 2

5. Welche Aussage trifft für die PR-10 Proteine zu?

- A Das Hauptallergen ist Bet v 1
- B Das Hauptallergen ist Ara h 2
- C Das Hauptallergen ist CCD
- D Das Hauptallergen ist Ana o 3
- E Das Hauptallergen ist Gal d 1

6. Welche Aussage zur placebo-kontrollierten oralen Nahrungsmittelallergietestung trifft zu?

- A Sie kann ambulant durchgeführt werden.
- B Sie muss stationär durchgeführt werden.
- C Es ist eine ungefährliche Untersuchungsmethode.
- D Der/Die Patient(in) kann Betablocker einnehmen.
- E Die übliche Verzehrmenge wird in einer Dosis gegeben.

7. Welche Aussage zur Entwicklung einer Nahrungsmitteltoleranz trifft zu?

- A Eine Nahrungsmittelallergie bleibt grundsätzlich lebenslang bestehen.
- B Die Entwicklung einer Toleranz ist nicht allergenabhängig.
- C Eine Toleranz tritt in der Regel ab dem 10. Lebensjahr auf.
- D Die Toleranz kann für jedes Nahrungsmittel durch die frühe Einführung hoher Mengen gefördert werden.
- E Zur Überprüfung der Toleranz sind wiederholte Provokationstestungen erforderlich.

8. Welches Medikament wird zur Akutbehandlung systemischer nahrungsmittelallergischer Reaktionen empfohlen?

- A Antihistaminikum i. v.
- B Kortikosteroide oral
- C Adrenalin i. m.
- D Adrenalin i. v.
- E Beta-2-Mimetikum inhalativ

9. Welche Aussage zur Langzeittherapie einer Nahrungsmittelallergie trifft zu?

- A Die strikte Meidung des Allergens ist für alle Nahrungsmittelallergene Standard.
- B Eine orale spezifische Immuntherapie zur Behandlung der Erdnussallergie steht zur Verfügung.
- C Eine Therapie mit anti-IgE ist zugelassen.
- D Bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien muss eine subkutane Immuntherapie mit Birkenpollen erfolgen.
- E Eine ernährungstherapeutische Beratung ist nicht notwendig.

10. Was ist der häufigste Auslöser einer Nahrungsmittelanaphylaxie bei Erwachsenen?

- A Walnuss
- B Krusten- und Schalentiere
- C Weizen
- D Erdnuss
- E Haselnuss

Anti-IgE – Omalizumab als relevante und dauerhafte Therapieoption bei schwerer Erdnussallergie

C. Bannert¹, R. Gaupmann¹, K. Schmidthaler¹, M. Gona-Höpler¹, S. Gruber¹, T. Eiwegger², E. Dehlink¹, C. Bangert³ und Z. Szépfalusy¹

¹Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Wien, Österreich, ²Division of Clinical Immunology and Allergy, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, ³Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Schlüsselwörter

Erdnussallergie
– Anaphylaxie –
anti-IgE Antikörper –
Omalizumab

Key words

nut allergy – anaphylaxis – anti-IgE antibodies – omalizumab

Anti-IgE – Omalizumab als relevante und dauerhafte Therapieoption bei schwerer Erdnussallergie

Die Therapieoptionen einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie mit anaphylaktischer Ausprägung umfassen eine strikte Allergenkenz und das Management einer unbeabsichtigten Exposition. Für bestimmte Allergene wie Kuhmilch, Hühnerei, Erdnüsse werden Allergen-Immuntherapie Strategien in Studien erfasst. Eine 14-jährige Jugendliche mit schwerer Erdnussallergie erlebte in den letzten 6 Jahren regelmäßige allergische/anaphylaktische Reaktionen. Die Lebensqualität ob dieser unkontrollierbaren Ereignisse war deutlich eingeschränkt. Als Therapiealternative wurde die off-label Verwendung von anti-IgE/Omalizumab angeboten, mit der Patientin und den Eltern diskutiert und letztlich der Verwendung zugestimmt. Die darauffolgenden 10 Jahre hat die Jugendliche/junge Erwachsene beschwerdefrei und Lebensqualitätsverbessernd erlebt. Auf der Grundlage der Wirksamkeit von Omalizumab bei allergischem Asthma bronchiale kann in Einzelfällen der Off-label-Einsatz von Omalizumab bei Patienten mit schwerer Erdnussallergie begründet werden, um die Reaktionsschwelle auf versteckte Erdnussbestandteile in der Nahrung soweit anzuheben, dass eine verbesserte Lebensqualität erzielbar ist.

■ ■ ■ Bitte Titel der Arbeit sowie eine Zusammenfassung in Englisch ergänzen ■ ■ ■

Treatment of severe IgE-mediated food allergy encompasses a strict diet and the implementation of a management plan for the case of an accidental exposure to the offending food. Oral allergen immunotherapy with mostly milk, egg, peanut have been studied

extensively in the recent past and selected products are expected on the market. We present the case of a 14 year-old adolescent, who suffered many uncontrolled allergic/anaphylactic reactions to accidental exposure to peanut. Quality of life was limited and the parents asked for additional treatment options. Off-label use of anti-IgE/omalizumab was discussed and agreed on. The following 10 years provided an event-free life with substantial improvement of quality of life due to increase of the threshold level of symptom-inducing peanut amount. This case provides evidence for the potential off-label use of anti IgE/omalizumab for cases with severe food (peanut) allergy and substantial quality of life reduction despite the fact that adherence to treatment recommendations (diet and management plan) was given.

Einleitung

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien stellen ein potentiell lebensbedrohliches Problem im Kindes- und Erwachsenenalter dar. Die Zunahme der Prävalenz über die letzten Dekaden und alle Altersgruppen hinweg ist mehrfach dokumentiert, die Ursachen dafür jedoch nicht vollständig geklärt [1]. Abhängig von der Allergenquelle zeigen Nahrungsmittelallergien eine unterschiedliche Prognose. Bei Nahrungsmittelallergien auf Kuhmilch, Hühnerei oder Weizen ist eine natürliche Toleranzentwicklung für die meisten der Patienten noch im Vorschulalter zu erwarten [2]. Seltener kommt es zur Toleranzbildung bei einer Allergie auf Erdnuss,

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien stellen ein potentiell lebensbedrohliches Problem im Kindes- und Erwachsenenalter dar

Fisch oder Baumnüsse [3]. Für Kinder und Jugendliche mit einer persistierenden Nahrungsmittelallergie auf eine oder mehrere der genannten Allergenquellen beschränken sich die derzeit anerkannten Therapieoptionen auf die Einhaltung einer strikten Diät. Für manche Nahrungsmittel (Kuhmilch, Hühnerei) sind verkochte/verbackene Verarbeitungsformen besser verträglich und scheinen die Toleranzinduktion zu beschleunigen. Für Patienten mit persistierenden Nahrungsmittelallergien kann in Zentren mit entsprechender Expertise eine orale Immuntherapie (OIT) in Form von klinischen Studien oder als Routinetherapie angeboten werden. Für Patienten mit Nebenwirkungen während der Aufdosierung oder bei mehreren OIT wird auch vermehrt die Kombination von OIT mit einem Antikörper gegen IgE (Anti-IgE, Omalizumab) angewandt. Alternativ besteht jedoch auch die Möglichkeit Omalizumab als Monotherapie zur Vermeidung von Reaktionen ohne die Komplikationen einer OIT anzuwenden.

Omalizumab stellt eine bereits in anderen Indikationen zugelassene therapeutische Option dar. Im Kindesalter ist Omalizumab als Add-on-Therapie für das allergische Asthma bronchiale ab dem 6. Lebensjahr und für die chronisch spontane Urtikaria ab dem 12. Lebensjahr zugelassen, eine Verwendung als Einzeltherapie wird hingegen nur selten beschrieben [4]. Wir präsentieren hier den Fall einer Jugendlichen mit wiederholt schweren Reaktionen auf Erdnuss bzw. auf versteckte Erdnuss-Bestandteile, die unter einer Omalizumab-Monotherapie über 10 Jahre ein weitgehend anaphylaxiefreies Leben mit gebesserter Lebensqualität führen konnte.

Fallbericht

Wir berichten über eine 14-jährige Jugendliche, die seit dem Kleinkindesalter an Neurodermitis litt. Die ambulante Vorstellung erfolgte aufgrund wiederholter allergischer Reaktionen auf Nahrungsmittel mit Erdnusskontamination bzw. mit dem Warnhinweis „kann Spuren von Erdnuss enthalten“. Die erste bewusste Reaktion wurde mit 8 Jahren nach Konsum eines Nussriegels beobachtet. Dabei kam es unmittelbar nach dem ersten Bissen zu Brennen im Mund,

Übelkeit und Erbrechen. Als Konsequenz wurde eine nussfreie Diät verordnet. In den darauffolgenden 5 Jahren kam es zu weiteren 5 Episoden mit ähnlicher Symptomatik, wobei erschwerend nebst generalisierter Urtikaria auch Atemnot auftrat. Hierbei wurden jeweils Adrenalin, Kortikosteroide und Antihistaminika verwendet. Die Einschränkung der Lebensqualität wurde als hochgradig belastend angegeben, da die Jugendliche und ihre Eltern trotz Verständnis für die Gefahr eines Diätfehlers und Bemühens einer strikten Einhaltung einer erdnussfreien Diät die wiederkehrenden Zwischenfälle nicht kontrollieren konnten. Die allergologische Abklärung zeigte bei einem Gesamt-IgE von 615 kU/l ein erdnusspezifisches IgE > 100 kU/l und weitere Sensibilisierungen auf inhalative Allergene (Gräserpollen, Katzenschuppen, Hundeschuppen). Die Option einer off-label Anwendung des Anti-IgE Antikörpers Omalizumab wurde besprochen und ein engmaschiges wissenschaftliches Monitoring vorgegeben, in welches die Eltern und die Jugendliche einwilligten.

Zur Evaluation der Ausgangssituation erfolgte eine offene stationäre Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss, welche bei 100 mg Erdnuss, respektive 30 mg Erdnussprotein, eine progrediente anaphylaktische Reaktion mit generalisierter Urtikaria, Tachykardie und Atemnot mit Atemwegsobstruktion zeigte (Abb. 1A). Die Reaktion wurde mittels Adrenalinapplikation (300 µg) i.m., Kortikosteroiden (Prednisolon 2 mg/kg) und Antihistaminika beherrscht. Der titrierte Pricktest wies eine 3 cm große Quaddel bei einer 1 : 1 Verdünnung (NaCl 0,9%) und eine Schwellenwertreaktion (3 mm Quaddel) bei einer 1 : 10.000 Verdünnung auf (Abb. 1B). Entsprechend dem IgE-Wert von 615 kU/l zu Beginn wurde eine Omalizumab Dosierung von 300 mg im monatlichen Abstand gemäß der Dosierung für Asthma bronchiale initiiert. Nach klinisch beschwerdefreiem Verlauf über 12 Monate wurde eine neuerliche Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss zur Bestimmung des Schwellenwertes einer allergischen Reaktion durchgeführt. Letztlich wurde die lokale Höchstdosis der Nahrungsmittelprovokation von 5 g Erdnuss, respektive 1,25 g Erdnussprotein, ohne Symptome vertragen. Auch die anamnestisch bestehenden, durch Katzenkontakt und Gräserpoll-

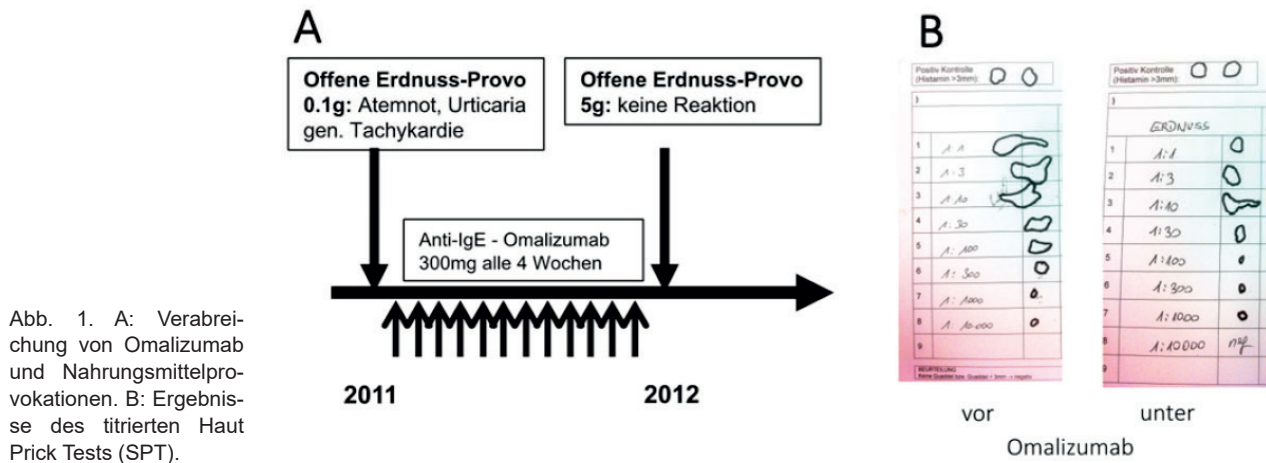


Abb. 1. A: Verabreichung von Omalizumab und Nahrungsmittelprovokationen. B: Ergebnisse des titrierten Haut Prick Tests (SPT).

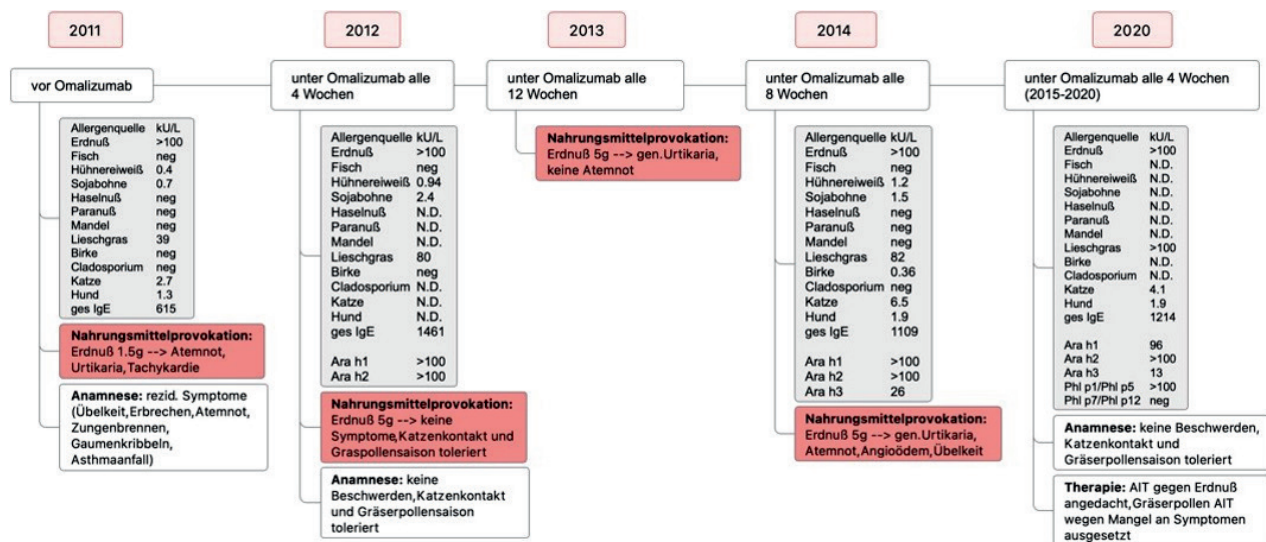


Abb. 2. Zeitverlauf von 2011 bis 2020 mit IgE-Sensibilisierungsprofil, Nahrungsmittelprovokationsergebnissen, Anamnese und eingeleitete Therapie.

Wir berichten über eine 14-jährige Jugendliche, die seit dem Kleinkindesalter an Neurodermitis litt

len ausgelösten Beschwerden wurden unter der Therapie nicht mehr beobachtet. In den Allergietests zeigte sich eine deutliche Dynamik unter der Anti-IgE Therapie. So wies der titrierte Prick-Test eine deutlich reduzierte Quaddelreaktion auf (Abb. 1B). Das Gesamt-IgE lag bei 1.460 kU/l, das Erdnuss-spezifische und Ara h2-spezifische IgE war jeweils > 100 kU/l. Die Patientin und ihre Eltern zeigten sich mit der Symptomkontrolle und dem damit einhergehenden Therapieerfolg trotz der subkutanen Anwendungsmodalität äußerst zufrieden.

Um einen eventuell länger anhaltenden Effekt einer Anti-IgE Therapie zu überprüfen, wurde in Absprache mit den Eltern und der Jugendlichen, zu diesem Zeitpunkt 15 1/2 Jahre alt, die Injektionsintervalle verlängert. Ab der 19. Gabe wurden die In-

tervalle versuchsweise auf 3 und 2 Monate ausgeweitet, und jeweils mittels einer Nahrungsmittelprovokation auf eine anhaltende Wirksamkeit kontrolliert. Unter beiden Intervallverlängerungen kam es im Rahmen der Nahrungsmittelprovokationen auf Erdnuss zu einer Senkung der klinischen Symptomatik bei 12 Wochen Therapieintervallen, jedoch zu einer neuerlichen anaphylaktischen Reaktion bei 5 g Erdnuss. Es kam jedoch zwischenzeitlich zu keinen akzidentellen Expositionen und zu keinen Reaktionen zu Hause. Als Konsequenz wurde wieder auf die ursprünglichen monatlichen Intervalle gewechselt. Unter diesem Regime war es der mittlerweile erwachsenen Patientin möglich, ihr Studium ohne relevante allergieassoziierte Beschwerden im In- und Ausland zu absolvieren (Abb. 2).

Eine strikte Allergenkarenz ist gerade bei Erdnussallergikern aufgrund Kontaminationen in vielen verarbeiteten Nahrungsmitteln schwierig einzuhalten

Diskussion

Die Therapie der Nahrungsmittelallergie umfasst a) das Vermeiden von allergieauslösenden Nahrungsmitteln, Nahrungsmitteln, die Spuren dieser Allergene enthalten könnten, den Verzehr von Nahrungsmitteln, bei denen eine Kreuzkontamination nicht ausgeschlossen werden kann (Bäckereien, Asiatische Restaurants ...) und die Aufklärung über den Einfluss von Ko-Faktoren und b) ein Managementplan mit Training für den Fall einer unbeabsichtigten Exposition mit dem allergieauslösenden Nahrungsmittel (Anaphylaxie-Management) [5]. Eine strikte Allergenkarenz ist jedoch gerade bei Erdnussallergikern aufgrund Kontaminationen in vielen verarbeiteten Nahrungsmitteln schwierig einzuhalten und kann bei häufigen Expositionen mit allergischen Reaktionen zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen.

Eine mögliche kausale Therapieoption einer bestehenden Nahrungsmittelallergie, zumeist auf Erdnüsse, aber auch auf Hühnererei und Kuhmilch, ist mit vorwiegend studienmäßiger aber auch mancherorts routinemäßig durchgeführter oraler Nahrungsmittel-Immuntherapie (OIT) eingeleitet worden. Die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ermutigt seit 2017 diese Therapieoption bei persistierender Erdnuss-, Kuhmilch- und Hühnererei-Allergie bei Kindern ab dem 4./5. Lebensjahr einzusetzen [6]. Ein erstes erdnusshaltiges Arzneimittel für eine orale Immuntherapie wurde kürzlich von der FDA und dann von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen. Obwohl noch einige Hürden im Hinblick auf eine breite Anwendung dieser vom Ansatz her kausalen Therapie zu klären sind (optimale Patientengruppe, Limitierung des Nebenwirkungsprofils, Management der Nebenwirkungen in der Praxis, Toleranzentwicklung versus Desensibilisierung), ist das Ziel klar abgesteckt. Viele Studien haben zur besseren Kontrolle der zahlreichen Nebenwirkungen den anti-IgE Antikörper Omalizumab eingesetzt [7, 8, 9, 10, 11]. Andererseits wurde Omalizumab auch erfolgreich zur Hebung der Verträglichkeitsschwelle im Rahmen der Nahrungsmittelprovokation angewandt [12]. Das Ziel dieser Maßnahmen ist die Optimierung der Handlungsfähigkeit

sowohl von Kleinkindern als auch von älteren Kindern und Jugendlichen in ihrem Umfeld (Kindergarten, Schule, Freundeskreis, Familienkreis), und letztlich die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, der Familienangehörigen und der Aufsichtspersonen. Es gibt nur vereinzelte Fallbeschreibungen, welche die dauerhafte Verwendung von Omalizumab zur Hebung der Verträglichkeitsschwelle gegenüber unbeabsichtigter Nahrungsmittelexpositionen beschreiben [13]. In unserer Kasuistik wird die ausschließliche Verwendung von Omalizumab zum Zweck der Verhinderung anaphylaktischer Reaktionen und zum Zweck der Verbesserung der Lebensqualität beschrieben, welche durch zahlreiche unbeabsichtigte und vor allem subjektiv unkontrollierbare Expositionen mit Erdnuss deutlich beeinträchtigt war. Unser Fall zeigt auch, dass es gerade einer Jugendlichen in der herausfordernden Phase des Ausprobierens oder beginnender Selbstständigkeitsentwicklung (Pubertät) ermöglicht werden kann, eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine einfach zu applizierende, monatliche Injektion herbeizuführen. Die gute Verträglichkeit dieser „symptomatischen“ Therapie mit gutem Nutzen/Risiko-Profil ist den organisatorischen und klinischen Herausforderungen der oralen Immuntherapie gegenüberzustellen. Bei dieser sind gemäß den Studienergebnissen bei bis zu 50% der Behandelten leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen zu erwarten. Auch systemische Reaktionen und seltene, dauerhafte Nebenwirkungen wie eine eosinophile Ösophagitis kommen vor. Im Rahmen der „Proof-of-principle“ Studie eines Anti-IgE Produktes (TNX-901), welche an erdnussallergischen Patienten durchgeführt worden ist, konnte gezeigt werden, dass bei anti-IgE behandelten Patienten der Schwellenwert für allergische Reaktionen auf Erdnuss gehoben werden konnte [14]. Weiterführende, prospektiv-randomisierte Studien zu diesem Thema sind ausgeblieben, sodass die Zulassung für den anti-IgE Antikörper Omalizumab für das allergische Asthma [15], die chronisch spontane Urtikaria [16] und zuletzt die Polyposis nasi erwirkt wurde.

Die aktuelle Herausforderung des Einsatzes der oralen Immuntherapie (OIT) mit Nahrungsmitteln (Erdnuss, Milch, Hühnererei) liegt in der klugen Auswahl der richtigen

Das biologische Profil mit höherer Bindungsaffinität zum IgE-Rezeptor ist vielversprechend

Patienten, bei welchen das Nutzen/Risiko-Profil deutlich zugunsten einer OIT ausfallen muss. Mildere Nahrungsmittelallergiker oder solche mit einem balancierten Nutzen-Risiko-Profil könnten möglicherweise mehr von einer symptomatischen Therapie mit Omalizumab profitieren, obwohl optimale Dosierungsempfehlungen auch hier noch ausstehen [17]. Welche Rolle der anti-IgE Antikörper der zweiten Generation Ligelizumab spielen wird, ist noch offen. Das biologische Profil mit höherer Bindungsaffinität zum IgE-Rezeptor ist jedenfalls vielversprechend. Auch andere in die Th2 Immunität und somit in das IgE-System einwirkende Biologika (z. B. anti-IL4/IL13-Rezeptor Antikörper Dupilumab, anti-IL5 Antikörper Mepolizumab) könnten ein Potenzial für einen klinischen Einsatz zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie erhalten. Klinische Studien wurden sowohl mit Dupilumab als auch mit Ligelizumab bereits initiiert.

Die endgültige Indikationsgruppe für die orale Immuntherapie mit Nahrungsmitteln (an vorderster Front sei Erdnuss genannt) bleibt zu definieren. Nicht alle Erdnussallergiker profitieren gleichermaßen von einer OIT. Die symptomatische anti-IgE-Therapie mit Omalizumab kann hier eine alternative Option darstellen.

Fazit

Der vorgestellte Fallbericht einer Jugendlichen mit einer Erdnussallergie und zahlreichen akzidentellen allergeninduzierten Zwischenfällen untermauert, dass neben einer strikten Diät und einem adäquaten Notfallmanagementplan der Einsatz des anti-IgE Antikörpers Omalizumab einen wesentlichen Beitrag zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann. Omalizumab ist für die Indikationen allergisches Asthma bronchiale, chronisch spontane Urtikaria und nunmehr auch Polyposis nasi zugelassen. Auf der Grundlage der Wirksamkeit von Omalizumab bei allergischem Asthma bronchiale kann in Einzelfällen der off-label Einsatz von Omalizumab bei Patienten mit schwerer Erdnussallergie begründet werden, um die Reaktionsschwelle auf versteckte Erdnussbestandteile in der Nahrung soweit anzuheben, dass eine verbesserte Lebensqualität erzielbar ist.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yürek S, Reich A, Fiandor A, Rivero D, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Sprickelman AB, Dontje B, Roberts G, Grimshaw K, Kowalski ML, Kurowski M, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Fernández-Rivas M, et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries – The Euro-Prevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*. 2020; 75: 2294-2308.
- [2] Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, Fischer PJ, Fuchs T, Huttegger I, Jappe U, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lepp U, Mahler V, Niggemann B, Rabe U, Raitihel M, Saloga J, Schäfer C, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies: S2k-Guidelines of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (Æ-GAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). *Allergo J Int*. 2015; 24: 256-293.
- [3] Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4: 196-203, quiz 204.
- [4] Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11: 101-106.
- [5] Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, Heller A, Hoffmann F, Huttegger I, Jakob T, Klimek L, Kopp MV, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Seifert R, Stöcker B, et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Der-

- matology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). *Allergo J Int.* 2021; 30: 1-25.
- [6] Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O'Mahony L, Papadopoulos N, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017; 72: 1133-1147.
- [7] Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 1368-1374.
- [8] Schocker F, Recke A, Kull S, Worm M, Jappe U. Persistent cow's milk anaphylaxis from early childhood monitored by IgE and BAT to cow's and human milk under therapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29: 210-214.
- [9] Lafuente I, Mazon A, Nieto M, Uixera S, Pina R, Nieto A. Possible recurrence of symptoms after discontinuation of omalizumab in anti-IgE-assisted desensitization to egg. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 717-719.
- [10] Jappe U, Beckert H, Bergmann KC, Gülsen A, Klimek L, Philipp S, Pickert J, Rauber-Ellinghaus MM, Renz H, Taube C, Treudler R, Wagenmann M, Werfel T, Worm M, Zuberbier T. Biologics for atopic diseases: Indication, side effect management, and new developments. *Allergol Select.* 2021; 5: 1-25.
- [11] Sampath V, Sindher SB, Alvarez Pinzon AM, Nadeau KC. Can food allergy be cured? What are the future prospects? *Allergy.* 2020; 75: 1316-1326.
- [12] Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 1309-1310.e1.
- [13] Crisafulli G, Caminiti L, Chiera F, Arasi S, Salzano G, Panasiti I, Barbalace A, Pajno GB. Omalizumab in children with severe allergic disease: a case series. *Ital J Pediatr.* 2019; 45: 13.
- [14] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR Jr; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med.* 2003; 348: 986-993.
- [15] Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9: 47.
- [16] Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013; 368: 924-935.
- [17] Azzano P, Paquin M, Langlois A, Morin C, Parizeault G, Lacombe-Barrios J, Samaan K, Graham F, Paradis L, Des Roches A, Bégin P. Determinants of omalizumab dose-related efficacy in oral immunotherapy: Evidence from a cohort of 181 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147: 233-243.



Ao Univ.-Prof. Dr. med. univ.
Zsolt Szépfalusi
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich
zsolt.szepfalusi@meduniwien.ac.at

Akute FPIES-Reaktionen nach negativer Provokation – Bericht über 3 Fälle

L. Lange und S. Gernert

Abteilung für Pädiatrie, GFO-Kliniken Bonn, St. Marien-Hospital

Schlüsselwörter

Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome – FPIES – Nahrungsmittelprovokation – Nahrungsmittelallergie – Toleranz

Key words

food protein-induced enterocolitis syndrome – FPIES – food challenges – food allergy – tolerance

Akute FPIES-Reaktionen nach negativer Provokation – Bericht über 3 Fälle

Das Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) ist eine schwere immunologisch, nicht IgE-vermittelte Unverträglichkeitsreaktion auf Nahrungsmittel, die vorwiegend bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet wird. Es gibt keine laborchemischen Marker zur Diagnostik oder Vorhersage weiterer Reaktionen. Da ein Teil der Kinder auf mehrere Nahrungsmittel reagiert, erfolgt die Einführung neuer Nahrungsmittel mit einem Risiko für die Entwicklung weiterer FPIES-typischer Unverträglichkeitsreaktionen teilweise unter stationärer Überwachung. Wir berichten hier drei Fälle, bei denen die Kinder nach negativer stationärer Exposition einige Tage später zu Hause allergisch reagierten. Als Konsequenz empfehlen wir, neu eingeführte Nahrungsmittel mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines akuten FPIES nach einer negativen Provokation ohne wesentliche Pause regelmäßig weiter zu verabreichen.

Acute FPIES after a negative challenge – a report of 3 cases

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a severe immunologic, non-IgE-mediated intolerance reaction to food observed predominantly in infants and young children. There are no serological markers to diagnose or predict further reactions. Because some of the children react to multiple foods, the introduction of new foods with a risk of developing further FPIES-type intolerance reactions sometimes occurs under inpatient monitoring. We report here three cases in which children had allergic reactions at home a few days after a negative challenge. As a consequence, we recommend that newly introduced foods with a high risk for the development of acute FPIES should continue to be administered regularly after a negative challenge without a significant break.

Hintergrund

Das Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) ist eine nicht IgE-vermittelte Unverträglichkeitsreaktion gegen Nahrungsmittel mit vorwiegend gastrointestinaler Symptomatik [1]. Man unterscheidet eine akute von einer chronischen Form. Letztere tritt nur in den ersten Lebensmonaten auf und äußert sich in Erbrechen mit Gedeihstörung bis zu einem schweren sepsisartig imponierenden Krankheitsbild, bedingt durch die regelmäßige Gabe des Auslösers (in der Regel Kuhmilchprotein). Die akute Form tritt vor allem bei Kindern in den ersten Lebensjahren auf, kann sich aber auch noch im Erwachsenenalter manifestieren [1, 2].

Die Diagnose erfolgt anhand festgelegter klinischer Kriterien, die 2017 in einer internationalen Konsensus-Leitlinie publiziert wurden [1]. Das Hauptkriterium ist das Auftreten von wiederholtem schweren Erbrechen 1 bis 4 Stunden nach Aufnahme des auslösenden Nahrungsmittels ohne begleitende Symptome einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion. Zusätzlich wird für die Diagnose die Erfüllung von mindestens drei Nebenkriterien wie Apathie, wiederholtes Auftreten nach dem gleichen Nahrungsmittel, Notwendigkeit einer stationären Behandlung oder Hypothermie gefordert. Ein Sensibilisierungsnachweis gelingt in der Regel nicht.

Eine Besonderheit des FPIES ist, dass das Spektrum der auslösenden Nahrungsmittel ein anderes ist als bei den IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Ein akutes FPIES wird in Europa am häufigsten durch Kuhmilch und Fisch ausgelöst [3, 4, 5, 6, 7]. Andere Auslöser variieren je nach Land und Ernährungsgewohnheiten. In Deutschland sind neben Kuhmilch und Fisch am häufigs-

Eine Besonderheit des FPIES ist, dass das Spektrum der auslösenden Nahrungsmittel ein anderes ist als bei den IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien

ten Rindfleisch, Geflügelfleisch, Reis und Kartoffeln Auslöser eines akuten FPIES (unveröffentlichte eigene Daten).

Ungefähr 15 – 35% der Betroffenen reagieren auf mehr als zwei Nahrungsmittel [8, 9, 10]. Akute FPIES Reaktionen entstehen oft bei den ersten Kontakten mit einem Nahrungsmittel, welches neu in die Ernährung eines Säuglings oder Kleinkindes eingeführt wird. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer Sensibilisierungstestung kann keine Vorhersage zu zukünftigen Reaktionen gemacht werden. Viele Eltern haben daher Sorge vor der Einführung neuer Nahrungsmittel. Dies betrifft vor allem solche Kinder, bei denen bereits Reaktionen auf mehrere Nahrungsmittel aufgetreten sind und es betrifft Nahrungsmittel, die aufgrund der Ähnlichkeit zu bereits bestehenden Auslösern als Alternative eingeführt werden sollen. In diesen Fällen erfolgt gelegentlich eine stationäre Überwachung bei der Einführung dieser Nahrungsmittel.

Wir berichten hier von drei Fällen, bei denen nach erfolgreicher stationärer Exposition im Verlauf typische FPIES-Reaktionen auf diese Nahrungsmittel auftraten.

Kasuistiken

Fall 1

Vorstellung einer Patientin im Alter von 9 Monaten, die erstmalig im Rahmen der Beikosteneinführung mit 6 Monaten eine typische akute FPIES-Reaktion nach der 3. Gabe von Rindfleisch entwickelt hatte. Das Mädchen zeigte nach 2 Stunden starkes, anhaltendes Erbrechen und wurde zunehmend apathisch. Nach wenigen Stunden besserten sich die Beschwerden spontan. Da die Eltern zunächst keinen Zusammenhang mit dem Rindfleisch vermuteten, wurde einige Tage später erneut Rindfleisch gegeben, woraufhin wieder eine gleichartige Reaktion auftrat. Eine 3. Reaktion auf Rindfleisch entwickelte sie nach häuslicher Provokation, weil die Mutter mittlerweile einen Zusammenhang vermutete, der Kinderarzt dies aber für unwahrscheinlich erachtete und eine erneute Gabe empfahl.

Wenige Wochen später gaben die Eltern als Rindfleischersatz einen Brei mit Lamm-

fleisch, der ebenfalls eine typische Reaktion 2 Stunden nach Ingestion auslöste. In den nächsten Wochen wurde Hühnchenfleisch erfolgreich eingeführt.

Die Gabe von Lachs wurde mehrfach vertragen, bevor dann eine fragliche und milde Reaktion mit Erbrechen nach einer längeren Latenz von ca. 3 Stunden auftrat. Zu dem Zeitpunkt der Vorstellung mieden die Eltern sämtliches Säugetierfleisch und Fisch in der Ernährung des Kindes.

Wir vereinbarten eine stationäre Exposition mit Lachs, Schweinefleisch und Kabeljau als alternative Fischart einer anderen Fischfamilie für den Fall einer Reaktion auf Lachs. Das IgE gegen verschiedene Fleisch- und Fischarten war negativ.

Während der stationären Provokation verweigerte die Patientin 70 g Schweinefleisch ohne Beschwerden. Sie zeigte dann in der nächsten Provokation eine typische akute Unverträglichkeitsreaktion nach der Gabe von 6 g Lachs mit anhaltendem Erbrechen, Müdigkeit und Apathie. Nach 48 h Pause zu der positiven Reaktion wurde eine Menge von 40 g Kabeljau verabreicht, was wiederum vertragen wurde.

Die Patientin wurde nach Hause entlassen mit der Empfehlung, Lachs, Rind- und Lammfleisch zu meiden und Schweinefleisch und Kabeljau regelmäßig in die Ernährung einzuführen.

Nach 10 Tagen stellten die Eltern die Patientin notfallmäßig in der Ambulanz vor, nachdem sie zu Hause erstmalig wieder 7 g Kabeljau gegeben hatten. Sie entwickelte 2,5 h nach der Mahlzeit, die keine anderen verdächtigen Zutaten enthalten hatte, die bekannten Beschwerden mit Erbrechen und Apathie. Schweinefleisch hatte sie zwischenzeitlich mehrfach vertragen. In den nächsten eineinhalb Jahren traten dann bei nun konsequenter Meidung aller Fischarten sowie Rind- und Lammfleisch keine weiteren Reaktionen auf.

Fall 2

9 Monate alter Junge, der geplant zur Diagnostik bei Verdacht auf akutes FPIES gegen multiple Nahrungsmittel vorgestellt wurde. Er hatte im Alter von 4 Monaten erstmalig auf Kuhmilchprotein in einer Säuglings-Pre-Milch nach 1,5 h eine schwere akute FPIES-

Wir stellen hier drei Fälle von akuten FPIES-Reaktionen vor, nachdem die auslösenden Lebensmittel zuvor im Rahmen einer stationären Provokation symptomlos verzehrt worden waren

typische Symptomatik entwickelt mit anhaltendem Erbrechen und Apathie, die zu einer stationären Aufnahme führte. Zuvor war als Zufütterung wiederholt schon Pre-Milch gegeben und vertragen worden.

3 Monate später erhielt er im Rahmen der Beikost Einführung einen Brei mit Schweinefleisch und Kartoffel. Kartoffel hatte er bereits oft vertragen, Schweinefleisch jedoch erhielt er zum ersten Mal. 1,5 h nach der Mahlzeit erbrach er anhaltend, wurde bewusstlos und kurz zyanotisch. Die hinzugerufenen Rettungskräfte stellten eine Hypothermie fest und veranlassten eine stationäre Behandlung zur intravenösen Volumensubstitution.

Die 3. Reaktion trat wieder 2 Wochen später auf. Zuvor hatte er zum 2. Mal einen Brei mit Rindfleisch, Süßkartoffel und Kartoffel erhalten. Auch hier traten 1,5 h nach der Ingestion Erbrechen und ein stuporöser Zustand auf, der erneut zu einer stationären Behandlung führte.

Aufgrund der häufigen Assoziation einer Reaktion von Rindfleisch und Schweinefleisch wurden diese beiden Nahrungsmittel neben der Kuhmilch als wahrscheinliche Auslöser identifiziert und eine Meidung empfohlen. Auch Süßkartoffel ist als Auslöser von FPIES bekannt, hier waren die Eltern aber nicht an einer Provokation interessiert, da sie die Meidung als unproblematisch betrachteten. Wir vereinbarten daher eine stationäre Vorstellung zur Provokation mit Kartoffel um den Zusammenhang mit den beiden Reaktionen auszuschließen und zur überwachten Einführung von Hühnchenfleisch. Spezifische IgE-Antikörper gegen Schweinefleisch, Rindfleisch, Süßkartoffel und Kartoffel waren negativ. Während des Aufenthaltes wurde Kartoffel von dem Patienten problemlos vertragen. Die Provokationsmahlzeit mit Hühnchenfleisch wurde wegen starker Abneigung nicht vollständig gegessen aber ohne Symptome vertragen.

Der Junge wurde entlassen mit der Empfehlung, Kuhmilchprodukte, Rindfleisch, Schweinefleisch und Süßkartoffel zu meiden und Hühnchenfleisch und Kartoffel in die Ernährung einzuführen.

Drei Wochen später verabreichten die Eltern erstmals zu Hause einen Brei mit Hühnchenfleisch, von dem der Junge abermals nur wenige Teelöffel essen wollte, bevor er

es gänzlich verweigerte. Ca. 2 Stunden nach der Mahlzeit entwickelte er seine typische FPIES-Symptomatik, die allerdings vermutlich durch die kleine aufgenommene Menge milde verlief. In den kommenden 6 Monaten traten unter zusätzlicher Meidung von Geflügelfleisch keine weiteren Reaktionen auf.

Fall 3

Ein 3-jähriges Mädchen stellte sich geplant zur Provokation mit Hühnerei bei bekanntem akuten FPIES vor.

In der Vorgeschichte trat erstmals im Alter von 6 Monaten eine schwere akute FPIES-Reaktion nach dem Konsum von Milchreis auf. Das Mädchen erbrach sich 4 h nach der Mahlzeit mehrfach und wurde bewusstlos. Nach Auskunft der Mutter erfolgte eine mehrtägige Abklärung in einer Klinik in Italien zunächst ohne definitive Diagnose. Bei einem erneuten Verzehr von Milchreis eine Woche nach Entlassung trat eine ähnliche schwere Reaktion auf. Bei dem darauffolgenden stationären Aufenthalt wurde durch eine orale Provokation die Diagnose akutes FPIES auf Milch gestellt.

Im Alter von 11 Monaten zeigte das Kind dann nach der 3. Gabe von Hühnerei in häuslicher Umgebung erneut eine Reaktion mit Erbrechen und Bewusstlosigkeit 4 h nach der Mahlzeit.

Im Alter von 13 Monaten erfolgte unter der Diagnose eines akuten FPIES auf Kuhmilch und Hühnerei eine erste stationäre Provokation mit Kuhmilch. Hier vertrug das Kind an 2 Tagen die Gesamtmenge von 150 ml Kuhmilch und wurde als Kuhmilch-tolerant entlassen. Einige Tage später verabreichte die Mutter zu Hause Kuhmilch in Form eines Joghurts. Dies führte erneut zu einer typischen und schweren akuten Reaktion mit einer notwendigen stationären Behandlung. Eine Sensibilisierung gegen Kuhmilch oder Ei war zu keiner Zeit vorhanden.

Im Alter von 23 Monaten wurde schließlich erneut Kuhmilch stationär provoziert und im Weiteren auch erfolgreich eingeführt. Bei diesem Aufenthalt konnte durch eine weitere Provokation mit klar positiver Reaktion auf Hühnerei die Diagnose akutes FPIES auf Ei bestätigt werden.

Der letzte stationäre Aufenthalt erfolgte im Alter von 40 Monaten zur erneuten Pro-

vokation mit Hühnerei. Das Mädchen reagierte 2 Stunden nach der 2. Gabe von insgesamt 13 g pasteurisiertem Ei weiterhin mit einer für sie typischen akuten Reaktion, diesmal jedoch ohne Bewusstlosigkeit. Zusammen mit den Eltern entschieden wir uns, die Verträglichkeit von gebackenem Ei zu testen. Wir verabreichten 45 g gebackenes Vollei in 3 Dosen in einem Muffin, ohne dass Symptome auftraten. Auch die Kumulativgabe am Folgetag wurde symptomlos vertragen.

Sechs Tage nach der Entlassung gab die Mutter dem Kind zu Hause einen Keks mit Vollei im Teig, woraufhin erneut eine deutliche FPIES-Reaktion nach 2 Stunden auftrat, die zu einer stationären Behandlung führte.

Diskussion

Wir stellen hier drei Fälle von akuten FPIES-Reaktionen vor, nachdem die auslösenden Lebensmittel zuvor im Rahmen einer stationären Provokation symptomlos verzehrt worden waren. Bei einem Kind trat das Phänomen zweimal auf. In zwei Fällen handelte es sich um die geplante stationäre Einführung neuer Nahrungsmittel, die als potentiell risikoreich eingeschätzt worden waren aufgrund der Ähnlichkeit zu bereits bekannten Auslösern für das Kind. Wir überblicken in unserem Hause 59 Provokationen wegen akutem FPIES, von denen nur in diesen bei 3 Kindern die häusliche Einführung scheiterte.

Es gibt keine einheitliche Empfehlung für die Durchführung einer oralen Provokationstestung und mehrere publizierte Schemata [1, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

In der internationalen Konsensus-Leitlinie wird empfohlen, die Provokationsmahlzeit mit einer altersangepassten Menge, höchstens aber 3 g Nahrungsmittelprotein, in 3 gleich große Einzeldosen zu unterteilen und jeweils über 30 min zu verabreichen [1]. In einer daran angepassten Empfehlung hat die deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie empfohlen, die Dosen in Mengen von 10%, 30% und 60% der Gesamtdosis zu unterteilen und diese im Abstand von 90 – 180 min zu verabreichen, abhängig von der individuellen Reaktionszeit des Patienten [11].

Die Methodik der Einführung neuer Nahrungsmittel mit einem gewissen Risiko für die Auslösung einer Reaktion bei bekanntem FPIES auf andere Nahrungsmittel wurde bislang nicht in einer Leitlinie adressiert, jedoch in einzelnen Fallserien publiziert [12, 13, 14, 15].

Abweichend von der geteilten Gabe an einem Tag empfehlen Infante und Mitarbeiter für die Provokation ein Schema mit drei einzelnen, ansteigenden Dosen an drei nicht unmittelbar aufeinander folgenden Tagen [15]. Er setzte es sowohl für Provokation bekannter Auslöser, als auch für die Einführung von zu den bekannten Auslösern verwandter Nahrungsmittel ein. Über 80% der allergischen Patienten reagierten so bereits auf die erste Dosis mit 25% der Gesamtmenge. Dies führte in der Mehrzahl nur zu leichten Reaktionen. Auch Barni und Mitarbeiter teilten die Provokationsmahlzeit zunächst in 25% gefolgt von einer 4-stündigen Pause bevor die restlichen 75% der Dosis verabreicht wurde [16]. Alle positiv getesteten Kinder reagierten auf die erste Dosis. Häusliche Reaktionen nach negativer Provokation wurden ebenso wenig wie bei Infante und Mitarbeitern [15] beschrieben.

Zwei größere Kollektive wurden von Wang und Mitarbeiter und Miceli Sopo und Mitarbeiter beschrieben [13, 14]. Wang und Mitarbeiter wählten ein Provokationsschema mit einer längeren häuslichen Steigerung der Nahrungsmitteldosis. Die Kinder erhielten ein Drittel der Provokationsmahlzeit in der Klinik und wurden bei ausbleibender Reaktion dann gebeten, zuhause über die nächsten 9 – 12 Tage die Dosis langsam zu erhöhen. Getestet wurden sowohl bekannte Auslöser mit der Frage nach Toleranz, als auch bislang noch nicht konsumierte Nahrungsmittel. 8% der Kinder reagierten auf die häusliche Provokation, alle in den ersten Tagen und nur milde. Nur eines reagierte auf ein neu eingeführtes Nahrungsmittel. Miceli Sopo und Mitarbeiter hingegen verabreichten die gesamte Provokationsmahlzeit in einer Dosis. Bei dieser Arbeit ist relevant, dass viele Provokationen mit Nahrungsmitteln erfolgten, die aus Vorsicht gemieden wurden. Positive Reaktionen auf diese Nahrungsmittel traten nahezu nur auf Fisch auf, was in Italien das Nahrungsmittel mit dem größten Risiko für die Auslösung eines akuten FPIES ist. Ähn-

lich wie in unserem Zentrum wurde empfohlen, nur Nahrungsmittel stationär einzuführen, wenn das Nahrungsmittel ein hohes Risiko für die Auslösung eines akuten FPIES hat, weil es ein häufiger Auslöser in der Region ist oder Ähnlichkeit zu einem für dieses Kind bereits bekannten Auslöser hat.

In der vorhandenen Literatur sind keine Fälle beschrieben, bei denen Kinder nach einer negativen Provokation einige Tage später zu Hause reagierten. Bei den dort beschriebenen Provokationsschemata waren die Pausen zwischen den Gaben jedoch nur maximal 48 Stunden, in der Regel wurde bei häuslicher Einführung eine tägliche Gabe empfohlen. Gemeinsam ist allen von uns beschriebenen Fällen, dass zwischen der negativen Provokation und der weiteren Einführung zu Hause einige Tage Pause lagen, an denen die Eltern das Nahrungsmittel nicht verabreichten. Es ist bei IgE-vermittelten Reaktionen bekannt, dass nach erfolgreicher Provokation mit einem Nahrungsmittel, das vorher nicht vertragen wurde, die regelmäßige Gabe im Anschluss entscheidend dazu beiträgt, dass das Nahrungsmittel auch weiterhin vertragen wird [11].

Möglicherweise sollte diese Empfehlung auch explizit für FPIES-Patienten mit neu eingeführten Nahrungsmitteln gelten, auch wenn die immunologischen Mechanismen, die dazu führen, dass ein akutes FPIES ausgelöst wird, weitgehend unbekannt und sicher andere als bei einer IgE-vermittelten Reaktion sind. Da aus der Literatur erkennbar ist, dass kleinere Dosen des auslösenden Nahrungsmittels leichtere Reaktionen hervorrufen, also ein Zusammenhang besteht zwischen der Schwere der Reaktion und zugeführter Menge des Auslösers, kann bei Kindern nach schweren Reaktionen in der Vorgeschichte empfohlen werden, die tägliche Dosis zu Hause in der Zeit nach der Provokation erst langsam zu steigern. Betont werden sollte aber die regelmäßige, anfangs tägliche Einnahme des Nahrungsmittels.

Zusammenfassung

Bei Säuglingen und Kindern, die eine Empfehlung zur Einführung neuer Nahrungsmittel aufgrund einer negativen FPIES-

Provokation erhalten haben, sollte das Nahrungsmittel in der Folge zu Hause weiterhin täglich in steigender Dosis gegeben werden. Dies kann möglicherweise das Risiko reduzieren, dass schwere Reaktionen nach einer negativen Provokation in häuslicher Umgebung auftreten.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, keinen Interessenkonflikt zu haben.

Literatur

- [1] Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, Spergel J, Wood AR, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein enterocolitis syndrome: Executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; *139*: 1111-1126.
- [2] Nowak-Węgrzyn A, Warren CM, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A, Schultz-Matney F, Gupta RS. Food protein-induced enterocolitis syndrome in the US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; *144*: 1128-1130.
- [3] Díaz JJ, Espín B, Segarra O, Domínguez-Ortega G, Blasco-Alonso J, Cano B, Rayo A, Moreno A; Gastrointestinal Allergy Working Group of the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP). Food protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data from a multicenter retrospective study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; *68*: 232-236.
- [4] Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012; *42*: 1257-1265.
- [5] Ludman S, Harmon M, Whiting D, du Toit G. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; *113*: 290-294.
- [6] Douros K, Tsabouri S, Feketea G, Grammeniatis V, Koliototi EG, Papadopoulos M, Sardeli O, Triga M, Priftis KN. Retrospective study identified fish and milk as the main culprits in cases of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Acta Paediatr.* 2019; *108*: 1901-1904.
- [7] Xepapadaki P, Kitsioulis NA, Manousakis E, Manolaraki I, Douladiris N, Papadopoulos NG. Remission patterns of food protein-induced enterocolitis syndrome in a Greek pediatric population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019; *180*: 113-119.

- [8] Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; *1*: 343-349.
- [9] Su K-W, Patil SU, Stockbridge JL, Martin VM, Virkud YV, Huang J-L, Shreffler WG, Yuan Q. Food aversion and poor weight gain in food protein-induced enterocolitis syndrome: A retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; *145*: 1430-1437.e11.
- [10] Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; *134*: 382-389.
- [11] Lange L, Beyer K. Manual: Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter. *Pädiatrische Allergologie. Sonderheft Nahrungsmittelallergie.* 2019; 32-47.
- [12] Miceli Sopo S, Bersani G, Cerchiara G, Monaco S. Oral food challenge with a mixture of “at risk“ foods in children with FPIES. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; *27*: 874-876.
- [13] Wang KY, Lee J, Cianferoni A, Ruffner MA, Dean A, Molleston JM, Pawlowski NA, Heimall J, Saltzman RW, Ram GS, Fiedler J, Gober LM, Spergel JM, Brown-Whitehorn TF. Food protein-induced enterocolitis syndrome food challenges: experience from a large referral center. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; *7*: 444-450.
- [14] Miceli Sopo S, Sinatti D, Gelsomino M. Retrospective analysis of 222 oral food challenges with a single dose in acute food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021. Epub ahead of print.
- [15] Infante S, Marco-Martín G, Zubeldia JM, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, Morales-Cabeza C, Zapatero L. Oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: is there any room for improvement? *Int Arch Allergy Immunol.* 2019; *179*: 215-220.
- [16] Barni S, Sarti L, Mori F, Liotti L, Pucci N, Novembre E. A modified oral food challenge in children with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy.* 2019; *49*: 1633-1636.



Dr. med. Lars Lange
Abteilung für Pädiatrie
GFO-Kliniken Bonn
St. Marien-Hospital
Robert-Koch-Straße 1
53115 Bonn
lars.lange@gfo-kliniken-bonn.de

Kofaktor-induzierte Nahrungsmittelanaphylaxie

J. Grünhagen, S. Dölle-Bierke und M. Worm

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Allergologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter

Weizen – Garnele –
Kofaktoren – Omega 5
gliadin – Pen a 1

Key words

wheat – shrimp –
cofactors – omega 5
gliadin – pen a 1

Anamnese

Im Sommer 2020 stellte sich eine 50-jährige Patientin in unserer Abteilung für Allergologie und Immunologie vor. Sie berichtete von einer anaphylaktischen Reaktion, welche notfallmäßig im Krankenhaus behandelt werden musste.

Am Silvestertag 2019 hat die Patientin, bis auf wenige Salzstangen, erst spät am Tag ihre erste Mahlzeit, bestehend aus Feldsalat, Tomate, Gurke, einem Dressing und drei Garnelen, zu sich genommen, sowie ein Glas eines weinhaltigen Cocktails. Die Garnelen hat die Patientin beiseitegelegt, um zunächst nur den Salat zu essen. Jedoch entwickelte sie unmittelbar während des Verzehrs des Salates ein Angioödem im Gesicht und der Hände sowie Juckreiz im Dekolleté-Bereich. In der Rettungsstelle wurde sie umgehend mit 250 mg Prednisolon i.v. behandelt. 30 Minuten später jedoch entwickelte die Patientin zusätzlich auch eine Dyspnoe, sodass sie mit 0,3 mg Adrenalin i.v. und anschließend mit 0,7 mg Adrenalin in 500 ml Vollelektrolytlösung behandelt wurde. Hiernach kam es zu einem Blutdruckabfall, woraufhin die Patientin im Liegen kollabiert ist. Später imponierte zusätzlich eine generalisierte Urtikaria und Erbrechen, weswegen nochmals Prednisolon und auch Antihistaminika i.v. verabreicht wurden. Nach 3 Tagen konnte sie aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Nebenbefundlich besteht bei der Patientin eine Rosazea, Akne inversa und bekannte arterielle Hypertonie, welche mit 5 mg Ramipril eingestellt ist. Die Allergie-Anamnese blieb leer.

Bis auf eine längere Nüchternphase, Alkohol und eine positive Anspannung, konnten keine weiteren Kofaktoren, insbesondere keine körperliche Anstrengung, eruiert werden.

Diagnostik

Wir führten bei der Patientin eine Haut-Prick-Testung mit den häufigsten Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen durch. Es zeigten sich bei einer Histaminquaddel von 8 mm und unauffälliger Negativkontrolle mit NaCl keine Reaktionen bei den Aeroallergenen. Der Prick-Test mit Nahrungsmitteln zeigte eine positive Reaktion bei Krabbe, sowie Weizenmehl und -gluten. Die daraufhin eingeleitete Labordiagnostik ist in Tabelle 1 dargestellt und ergab den Nachweis entsprechender Sensibilisierungen in vitro.

Beurteilung und weiteres Vorgehen

Die allergologische Diagnostik ergab keine Sensibilisierungen gegenüber Aeroallergenen einschließlich der Hausstaubmilben, entsprechend der Anamnese. Auffällig war ein positiver Prick-Test mit Weizen sowie eine ausgeprägte spezifische IgE-Sensibilisierung gegenüber Omega-5-gliadin. Diese Befunde deuten auf das Vorliegen einer weizenabhängigen, anstrengungsinduzierten Anaphylaxie hin, bei der es bei Verzehr von Weizen in Kombination mit körperlicher Anstrengung und/oder weiteren Kofaktoren, wie Alkohol oder bestimmten Medikamenten, zum Auftreten schwerer allergischer Reaktionen kommen kann [1, 2]. Jedoch gab die Patientin an, bisher in vielfältiger Art Weizenprodukte verzehrt zu haben, auch im Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung, und dies gut zu vertragen. Am Tag der anaphylaktischen Reaktion hatte sie nur eine sehr kleine Menge Weizen verzehrt (Salzstangen) und sich anschließend auch

Tab 1. Befunde aus der ambulanten Nahrungsmittelallergie-Diagnostik. Die Extrakte im Haut-Prick-Test waren von der Firma ALK Abelló. Die IgE-Bestimmungen erfolgten mittels ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific).

Haut-Prick-Testung		IgE-Diagnostik	
		Gesamt IgE 549 kU/l	
		Tryptase 1,83 µg/l	
Krabbe (Extrakt)	3 mm	Krabbe (f23)	2,36 kU/l
		Pen a 1 (f351)	1,85 kU/l
Weizenmehl (nativ)	6 mm	Tri a 19 (Omega-5-gliadin)	17,7 kU/l
Weizengluten (nativ)	7 mm		

nicht körperlich betätigt. Allerdings bestanden andere Kofaktoren, wie positiver Stress, eine längere Nüchternphase sowie Alkoholkonsum. Da sich bei der Patientin eine positive Hautreaktion sowie positive spezifische IgE-Antikörper auch gegenüber Krabbe und auch gegen das Einzelallergen der Garnele (rekombinantes Pen a 1 [3]) nachweisen ließen, kommen als Auslöser der Anaphylaxie sowohl die Garnele, als auch Weizen, beide möglicherweise in Kombination mit Alkohol und weiteren Kofaktoren, in Frage. Daher entschieden wir uns zu einer stationären oralen Nahrungsmittelprovokationstestung.

Provokationstestung

Leitliniengerecht führten wir eine doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation über 3 Tage durch [4]. Aufgrund der im Gegensatz zu Weizen eher geringeren Sensibilisierung gegenüber Krabbe begannen wir zunächst die Provokationstestung mit gegarter Garnele in einem 5-stufigen Titrationsverfahren, welches sich bei unseren erwachsenen Patienten bewährt hat [5]. In 30-minütigen Abständen steigerten wir von 100 mg auf 58,9 g Garnele (kumulativ 100 g). Etwa 2 Stunden nach der letzten Gabe entwickelte die Patientin eine Schwellung im Gesicht und der Lippe, sowie eine Rötung und zunehmende Quaddelbildung im Gesicht. Zusätzlich bestand ein Kloßgefühl im Hals. Wir therapierten die Patientin mit 250 mg Prednisolon i.v. sowie 4 mg Dime-tindenmaleat, was zu einer raschen Besserung führte. Auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin setzten wir die Testung nach einem

Tag Pause fort und exponierten mit Weizen (inklusive Weizengluten) in Kombination mit Alkohol [6]. Hierbei kam es zu keiner Reaktion. Wir exponierten dann nochmals mit Weizen in Kombination mit Alkohol und einer 30-minütigen Ergometerbelastung, was ebenfalls zu keiner Reaktion führte.

Bewertung und Fazit

Wir stellten die Diagnose einer Typ 1-Allergie auf Garnele sowie einer klinisch nicht relevanten Sensibilisierung gegenüber Weizen.

Bei der anamnestisch angegebenen Reaktion reagierte die Patientin bereits auf eine sehr kleine Menge Garnele, allerdings in Kombination mit Alkohol, einer positiven Anspannung sowie längeren Nüchternphase. Dass eine lange Nüchternphase ein relevanter Kofaktor für das Auftreten schwerer allergischer Reaktionen sein kann, wurde zum Beispiel für Proteine aus der PR-10 Familie beschrieben [7]. Wir klärten die Patientin ausführlich darüber auf, dass sie künftig sowohl Garnelen als auch weitere Schalen- und Krustentiere sowie Weichtiere vermeiden sollte, da eine hohe Kreuzreaktivität zwischen den verschiedenen Spezies besteht [8]. Vor allem informierten wir sie über die besondere Bedeutung von Kofaktoren in ihrem Fall. Diese beeinflussen sowohl die Reaktionsschwere als auch die auslösende Menge stark, wie in der Literatur bereits vielfältig bekannt [9, 10].

Ein besonderes Augenmerk in der Beratung lag in der Bewertung der negativen Provokationstestung auf Weizen. Trotz der hohen spezifischen IgE-Werte gegenüber Omega-5-gliadin, entschieden wir uns aufgrund der negativen Provokationstestung sowie negativen Anamnese bezüglich etwaiger Reaktionen auf Weizen für eine Freigabe von Weizenprodukten zum Verzehr. In Provokationsstudien zur weizenabhängigen, anstrengungsinduzierten Anaphylaxie wird, wenn auch selten, auch über negative Provokationstestungen trotz positivem spezifischem IgE gegenüber Omega-5-gliadin berichtet [11]. Über die Sensibilisierung und eines möglicherweise zukünftigen Auftretens von allergischen Reaktionen nach Verzehr von

Weizen in Kombination mit körperlicher Anstrengung klärten wir die Patientin auf. Die Patientin war bereits im Besitz eines Notfallsets, bestehend aus einem Adrenalininjektor, Prednisolon- und Antihistamin-Tabletten.

Sechs Monate nach der Provokationstestung stellte sich die Patientin erneut zur Kontrolle bei uns vor und gab an, keine weiteren allergischen Reaktionen unter Einhalten der empfohlenen Ernährungsmaßnahmen ohne Krusten- und Schalentiere, jedoch mit Weizenprodukten gehabt zu haben.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Kraft M, Dölle-Bierke S, Renaudin JM, Rueff F, Scherer Hofmeier K, Treudler R, et al. Wheat anaphylaxis in adults differs from reactions to other types of food. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; Apr 5.
- [2] Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 10-20.
- [3] Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (Suppl 23): 1-250.
- [4] Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, Fischer PJ, Fuchs T, Huttegger I, Jappe U, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lepp U, Mahler V, Niggemann B, Rabe U, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies: S2k-Guidelines of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Otorhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (Æ-GAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). *Allergo J Int*. 2015; 24: 256-293.
- [5] Dölle S, Grünhagen J, Worm M. Indication and practical implementation of food challenges in adults. *Allergologie*. 2016; 39: 523-532.
- [6] Hompes S, Dölle S, Grünhagen J, Grabenhenrich L, Worm M. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3: 38
- [7] Asero R, Ariano R, Aruanno A, Barzaghi C, Borrelli P, Busa M, Celi G, Cinquini M, Cortellini G, D'Auria F, De Carli M, Di Paolo C, Garzi G, Lodi Rizzini F, Magnani M, Manzotti G, Marra A, Miceli Sopo S, Murzilli F, Nucera E, et al. Systemic allergic reactions induced by labile plant-food allergens: Seeking potential cofactors. A multicenter study. *Allergy*. 2021; 76: 1473-1479.
- [8] Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 129: 38-48.
- [9] Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013; 68: 1085-1092.
- [10] Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilò MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018; 73: 1322-1330.
- [11] Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C. Exercise lowers threshold and increases severity, but wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis can be elicited at rest. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 514-520.



Josefine Grünhagen
Diätassistentin/Allergologische
Ernährungstherapie – VDD
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
josefine.gruenhagen@charite.de

Aus der Geschichte der Allergologie: Sechs Dekaden Nahrungsmittelallergie

B. Wüthrich

Zollikerberg, Schweiz

Schlüsselwörter

Nahrungsmittelallergien
– sechs Dekaden
– RAST – FDEIA
– pollenassoziierte
Nahrungsmittelallergien
– Sellerie-Beifuss-Gewürz-Syndrom – letale
Nahrungsmittelallergien
– DBPCFC – Rekombinante Allergene – ISAC
– EuroPrevall – isolierte gastrointestinale
Nahrungsmittelallergie

Key words

food allergy – six decades – RAST – FDEIA
– cross-reactivity – pollen – food – celery-mugwort-spices syndrome
– letal food allergy – DBPCFC – hidden allergens – recombinant allergens – ISAC
– EuroPrevall – local gut immune reaction

Aus der Geschichte der Allergologie: Sechs Dekaden Nahrungsmittelallergie

In den 1960er Jahren gab es wenige wissenschaftliche Publikationen zum Thema „Nahrungsmittelallergien“ (NMA), für den deutschsprachigen Allergologen waren die Handbücher von Karl Hansen sowie von Karl Hansen und Max Werner die tägliche „Bibel“. Als Allergieauslöser kamen wenige Lebensmittel in Betracht, das klinische Bild des „oralen Allergie-Syndroms“ (OAS) war noch nicht bekannt und der Begriff der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien noch nicht etabliert. Die diagnostischen Methoden stützten sich im Wesentlichen auf eine subtil erhobene Anamnese und auf die Durchführung von umfangreichen Hauttesten nach der Prick- und Intrakutan-Methode („große Antigenprobe“ nach Hansen). Besonders bei Berufsallergien auf Stäube kam der 1961 in Bad Lippspringe beschriebene Reibtest zur Anwendung. Der Pulstest nach Coca, der Leukopenische Index nach Vaughan und der Thrombozyten-Sturz-Test nach Storck und Mitarbeitern kamen als nicht sehr zuverlässige alternative Methoden zur Anwendung. Ende der 1960er Jahre begann eine neue Ära für die Allergologie: die Entdeckung des IgE. Erst die kommerzielle Einführung des „Radio Allergo Sorbent Test“ (RAST) für die Bestimmung der allergenspezifischen Serum-IgE Anfangs der 70er Jahre bedeutete einen Meilenstein für die Allergiediagnostik. In diesen Jahren wurde die Hauttestung mit der Prick-zu-Prick-Methode mit nativen Nahrungsmitteln (insbesondere Früchte und Gemüse) eingeführt. Ende der 1970er Jahre erfolgte die erste Beschreibung der „Food dependent exercise-induced anaphylaxis“ (FDEIA). In den Jahren 1980 bis 1990 wurden die verschiedenen Syndrome der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien, insbesondere das „Beifuss-Sellerie-Gewürz-Syndrom“ beschrieben, wobei eine schwere Allergie auf Knollensellerie in der Schweiz, im Elsaß, in Deutschland und in Österreich im Vordergrund stand. In den skandinavischen Ländern war die Allergie auf Frischobst und Frischgemüse mit einer Birkenpollensensibilisierung assoziiert und das klinische Bild entsprach häufig ei-

nem „oralen Allergiesyndrom“. In mehreren Publikationen aus der Allergiestation in Zürich wurde die Praxis der oralen Desensibilisierung bei Milchallergie beschrieben, zunächst wegen Fehlen von placebokontrollierten Studien abgelehnt, heute aber etabliert. In der Dekade von 1990 bis 2000 wurde als neues Phänomen eine ganze Serie von tödlichen allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel publiziert, auch Einzelfälle in der Laienpresse. Diagnostisch etabliert sich als „golden standard“ die doppelblinde, placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC). Viele, auch bedrohliche allergische Reaktionen auf „versteckte“ Allergene in der Nahrung konnten ermittelt werden, oder ungewöhnliche Auslösewege, zum Beispiel durch Küssen oder beim Geschlechtsverkehr. Allgemein zeigte sich, parallel zur Zunahme der Pollenallergie, auch eine Zunahme der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien. Eine neue Ära in der Allergiediagnostik bedeutete die kommerzielle Einführung der ISAC-Technologie (Immuno Solid-phase Allergen Chip), ein Testsystem für die In-vitro-Diagnostik. In der letzten Dekade startete das ambitionöse EU-Projekt EuroPrevall.

From the history of Allergology: Food allergy – six decades

In the 1960s, there were few scientific publications on the subject of “food allergies”; for the German-speaking allergist, the manuals edited by Karl Hansen and by Karl Hansen and Max Werner were the daily used “bible”. Few foods were considered as allergens, the clinical picture of “oral allergy syndrome” (OAS) was not yet known, and the concept of pollen-associated food allergies was not yet established. Diagnostic methods were mainly based on a subtly collected patient history and on the performance of extensive skin tests according to the prick and intracutaneous method (“large antigen test” according to Hansen). Especially in cases of occupational allergies to dusts, the rubbing test described in Bad Lippspringe in 1961 was used. The pulse test according to Coca, the leucopenic index according to Vaughan, and the platelet fall test according to Storck

and co-workers were used as not very reliable alternative methods. At the end of the 1960s, a new era began for allergology: the discovery of IgE. Only the commercial introduction of the “Radio Allergo Sorbent Test” (RAST) for the determination of allergen-specific serum IgE in the early 1970s marked a milestone for allergy diagnostics. In these years, skin testing with the prick-to-prick method with native foods (especially fruits and vegetables) was introduced. In the late 1970s, “food-dependent exercise-induced anaphylaxis” (FDEIA) was described for the first time. From 1980 – 1990, various syndromes of pollen-associated food allergies were described, in particular the “mugwort-celery-spice syndrome”, with mainly severe allergy to celeriac in Switzerland, Alsace, Germany, and Austria. In Scandinavian countries, allergy to fresh fruits and vegetables was associated with birch pollen sensitization, and the clinical picture often corresponded to an “oral allergy syndrome.” Several publications from the allergy clinic in Zurich described the practice of oral desensitization for milk allergy, initially rejected because of the lack of placebo-controlled studies, but now established. In the decade from 1990 to 2000, a whole series of fatal allergic reactions to food was published as a new phenomenon, including individual cases in the lay press. For diagnosis, the double-blind, placebo-controlled oral food provocation (DBPCFC) is established as the “golden standard”. Many, even threatening allergic reactions to “hidden” allergens in food could be identified, or unusual triggering routes, for example by kissing or during sexual intercourse. In general, parallel to the increase in pollen allergy, there was also an increase in pollen-associated food allergies. A new era in allergy diagnostics was marked by the commercial introduction of ISAC technology (Immuno Solid-phase Allergen Chip), a test system for in vitro diagnostics. In the last decade, the ambitious EU project Euro-Prevall was launched.

Einleitung

In der folgenden Arbeit blicke ich auf meine Erfahrungen in der Klinik, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Nahrungsmittelallergien in den letzten sechs Dekaden zurück. Diese Darstellung hat keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit; die zitierten Arbeiten entsprechen einer subjektiven Auswahl. Ende der 1960er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde ich zum Oberarzt

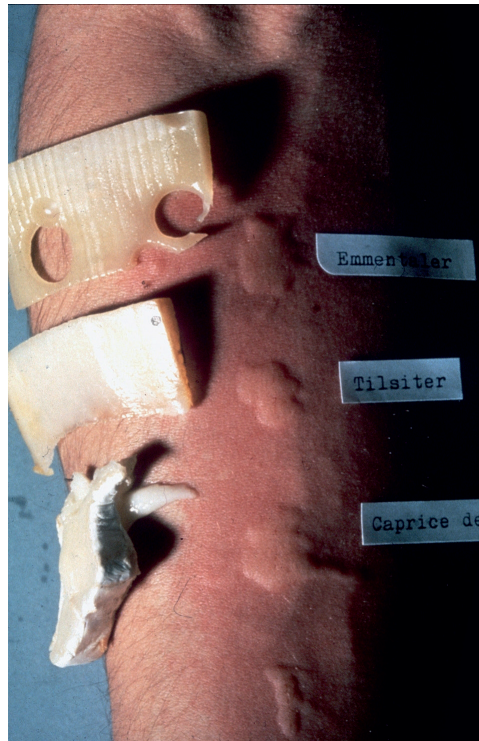
auf der Allergiestation durch den damaligen Klinikdirektor und Mentor Prof. Hans Storck (1968 – 1983) befördert und wurde 1975 nach meiner Habilitation zu deren leitenden Arzt ernannt.

Nahrungsmittelallergie in den 60er Jahren

Zu dieser Zeit gab es wenige wissenschaftliche Publikationen zum Thema „Nahrungsmittelallergien“ (NMA), die Lehrbücher von Karl Hansen [1] sowie von Karl Hansen und Max Werner [2] waren meine tägliche „Bibel“. Als Allergieauslöser kamen wenige Lebensmittel in Betracht (keine Allergien auf exotische Früchte wie Kiwi, Mango, Litschi, Jack fruit oder auf Nüsse/Samen), das klinische Bild des „oralen Allergie-Syndroms“ (OAS) war noch nicht bekannt und der Begriff der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien noch nicht etabliert. Es lagen auch keine Berichte über tödlich verlaufende Reaktionen auf Nahrungsmittel vor. Ich erlebte in diesen Jahren immer zufriedene Patienten, die weniger kritisch gegenüber der Schulmedizin waren und zuverlässig dem Rat des behandelnden Arztes folgten. Ich erinnere nur daran, dass Pollenallergiker sich jahrelang der damals praktizierten Desensibilisierung mit wässrigen Pollenextrakten unterzogen, die in der Einleitungsphase Injektionen 3-mal in der Woche über mehrere Monate nötig machte [3]. Damals wurde alternativen, „unproven“ Methoden weniger Platz eingeräumt. Zudem gab es keine Beeinflussung durch Medien oder durch das Internet.

Die diagnostischen Methoden stützten sich im Wesentlichen auf eine subtil erhobene Anamnese und auf die Durchführung von umfangreichen Hauttesten nach der Prick- und Intrakutan-Methode („große Antigenprobe“ nach dem deutschen Allergologen Karl Hansen [1]). Damals standen – im Gegensatz zu heute, wo immer wieder mehrere Nahrungsmittelextrakte nicht mehr geliefert werden können – zahlreiche, nicht standardisierte Extrakte zur Verfügung. In den Allergieabteilungen von Zürich und Basel gehörte der Scratch-Test mit nativen Nahrungsmitteln (Abb. 1), aber auch mit Hausstaub, zur Routine. Gelegentlich, besonders

Abb. 1. Stark positive Sofortreaktionen bei der Scratch-Testung mit drei verschiedenen Käsesorten (Foto: B. Wüthrich).



bei Berufsallergien auf Stäube, kam der 1961 in Bad Lippspringe beschriebene Reibtest zur Anwendung [4, 5]. Zur Durchführung werden die nativen Allergene (Kaffeestaub, Holzstaub, aber auch Apfel, usw.) auf ein begrenztes Hautareal – meist an der Volarseite des Unterarmes – aufgerieben. Die Allergene werden über die Haarfollikel aufgenommen. Im positiven Fall kommt es innerhalb



Abb. 2. Positiver Reibtest mit rohem Kaffeestaub. Auftreten von follikulären Quaddeln (Foto: B. Wüthrich).

von 15 Minuten zu einer Ausbildung von Quaddeln im Testbereich (Abb. 2). Der Test ist relativ unempfindlich, kann jedoch bei hochgradiger Sensibilisierung durch rasche Resorption des Allergens zu einer Anaphylaxie führen [6]. Da noch kein In-vitro-Test zur Bestimmung der reaginischen Antikörper zur Verfügung stand, kamen folgende, nicht sehr zuverlässige alternative Methoden zur Anwendung: der „Pulstest“ nach Coca, wo man die Zunahme des Pulsschlages nach oraler Provokation mit einem Lebensmittel als Beweis für die vorhandene Allergie annahm [7], der Leukopenische Index nach Vaughan, wo ein Abfall der Blutleukozyten nach Nahrungsmittelaufnahme als Bestätigung der Allergie galt [8] und der Thrombozytensturz-Test nach Stork, Hoigné und Koller. Hier galt der Test als positiv, wenn nach Nahrungsmittelprovokation ein Abfall der Thrombozytenzahl von 15% oder mehr gemessen wurde [9]. Dieser Test wurde gelegentlich noch in späteren Jahren durchgeführt [10].

Dekade 1970 – 1980

In diesen Jahren wurde ersichtlich, dass Hauttests mit Nahrungsmittelextrakten „falsch-negativ“ ausfallen konnten, sei es im Falle einer isolierten gastrointestinalen NMA – da die Haut nicht das „shock organ“ darstellte –, oder weil während der Extrakterstellung relevante Allergene denaturiert wurden. Ebenso könnten fermentative Abbauprodukte (Metabolite) die relevanten Allergene sein.

Meine erste wissenschaftliche Publikation über NMA war 1970 [11]. Intrakutantests mit gekochten und durch Hitze denaturierten Extrakten von Milch und Hühnereiweiß sowie mit Extrakten durch enzymatische (Pepsin und Trypsin) und chemische Hydrolyse wurden an 18 Patienten mit Milch- oder Hühnereiweißallergie durchgeführt. Es zeigte sich, dass auch gekochte und durch Hitze denaturierten Extrakte – nicht nur roh – positiv ausfielen und gelegentlich auch – bei zwei Patienten exklusiv – mit verdauten Eiwei-

Ende der 60er Jahre begann mit der Entdeckung des IgE eine neue Ära für die Allergologie. Im Jahr 1966 gelang es Kimishige



Abb. 3. Prick-zu-Prick-Testung mit Apfel und Gemüse (Foto: Wüthrich).

Die Einführung des RAST-Tests bedeutete einen Meilenstein für die Allergie-Diagnostik

Ishizaka und Teruko Ishizaka im Children Asthma Research Institute in Denver (Colorado, USA), mithilfe minutiöser Laboratoriumsmethoden aus dem Serum von Jakobskraut(Ambrosia)-Pollen-Allergikern die Reagine zu isolieren, deren Nachweis bis dahin nur mittels Prausnitz-Küstner (PK)-Tests möglich war [12]. Etwa zur gleichen Zeit sah sich ein Team um S. Gunnar O. Johansson und Hans Bennich im Bluttransfusionszentrum in Uppsala, Schweden, welches sich mit der Charakterisierung und Darstellung der Paraproteine (Myelome) und mit der Analyse der sogenannten M-Komponente in der Immunelektrophorese befasste, mit dem Blut eines Myelom-Patienten (N.D.) konfrontiert, dessen M-Komponente mit keiner der bekannten Immunglobuline (IgG, IgM, IgA oder IgD) übereinstimmte [13]. Es stand somit genügend Material zur Verfügung, um das Protein detaillierter zu untersuchen. Dieses atypische Protein war in der Lage, die PK-Reaktion zu inhibieren [14]. Um dieses IgX im Serum von anderen Blutspendern zu untersuchen, wurde ein sensitiver Immunoassay entwickelt, indem das IgX (bzw. IgND, nach den Initialen des Patienten) in Pferde injiziert und damit ein Antiserum gewonnen wurde. Johansson und Mitarbeiter konnten zeigen, dass dieses neue Immunglobulin ND bei Patienten mit allergischem Asthma und mit Parasitose erhöht war [15, 16]. Der Austausch der Seren und Antiseren zwischen Denver und Uppsala und eine einwöchige Konferenz im WHO Zentrum in Lausanne, Schweiz führte schließlich zur Erkenntnis, dass das IgND identisch mit dem Gamma E Immunglobulin war. Die 5. Klasse der Immunglobuline, das IgE, wurde somit weltweit anerkannt [17]. Die kommerzielle Einführung des „Radio Allergo Sorbent Test“ (RAST) für die Bestimmung des aller-

genspezifischen Serum IgE bedeutete einen Meilenstein für die Allergiediagnostik [18], also auch für die NMA [19]. Im allergologisch-immunologischen Laboratorium der Allergiestation konnte die RAST-Methode Mitte der 70er Jahre eingeführt werden [20, 21].

Zur Diagnostik wurde die Hauttestung mit der Prick-zu-Prick-Testung mit nativen Nahrungsmitteln (insbesondere Früchte und Gemüse) eingeführt (Abb. 3) und dieser ersetzte dann nach und nach der Scratch-Test. In der ersten Publikation 1978 beschrieben skandinavische Autoren bei Birkenpollen-Allergikern allergische Reaktionen (Juckreiz an Lippen, Zunge oder Gaumen) nach dem Verzehr von Frischobst und Rohgemüse mit Hilfe der Prick-zu-Prick-Testung mit frischen Nahrungsmitteln, da häufig die Testung mit kommerziellen Extrakten negativ ausfiel [22].

Ende der 70er Jahre erfolgte die erste Beschreibung der „Food dependent exercise-induced anaphylaxis“ (FDEIA) [23]. Es handelte sich um einen Marathonläufer, der dreimal eine Schockreaktion während dem Lauf erlitt. Es zeigte sich, dass er jeweils am Morgen vor diesen Episoden Schalentiere verspeist hatte. Der Hauttest und die IgE-Bestimmung auf Krustentiere fielen stark positiv aus, das Essen von Krustentieren ohne körperliche Betätigung löste keine Symptome aus, ebenfalls Laufen unter entsprechender Eliminationsdiät. Diese Variante der NMA wurde 4 Jahre später durch Kidd und Mitarbeiter [24] bestätigt: Drei Personen erlitten eine Anaphylaxie, nur im Zusammenhang von Selleriegenuss und Anstrengung. Die Hauttests waren positiv auf frischen Sellerie. Das in der letzten Dekade am häufigsten beschriebene Nahrungsmittel in Zusammenhang mit der FDEIA ist Weizen [25].

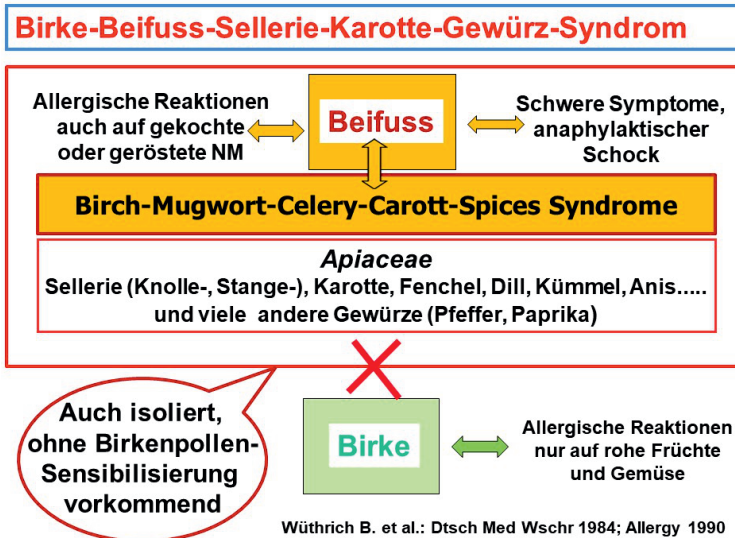


Abb. 4. Das Birken-Beifuss-Sellerie-Karotten-Gewürz-Syndrom (Foto: Wüthrich).

mögliche Assoziation einer Sellerieallergie mit einer Sensibilisierung auf Beifusspollen (Armoise) [28]. Auch aus Wien wurde eine Sellerieallergie im Zusammenhang mit anderen Pflanzenantigenen beschrieben [29]. Aufgrund detaillierter Untersuchungen bei einem großen Kollektiv von Allergikern der Allergiestation Zürich konnte das „Sellerie-Beifuss-Gewürz-Syndrom“ etabliert werden [30]. Es folgten weitere Publikationen zu dieser Thematik [30, 31, 32, 33, 34]. Durch eine englischsprachige Publikation wurde die klinische Entität der Assoziation einer Sellerieallergie mit einer Allergie/Sensibilisierung auf Beifuss- und Birkenpollen bekannt gemacht [35]. Die molekular-biologische Charakterisierung der Allergene führte zur Bezeichnung „Birch-Mugwort-Celery Syndrome“, da öfter mit der Sellerieallergie auch eine Birkenpollenallergie vorhanden war (Abb. 4) [36, 37].

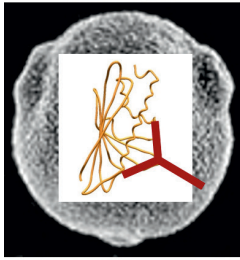
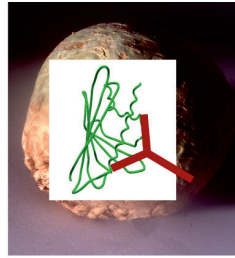
In dieser Dekade wurde durch zwei getrennte Publikationen das klinische Bild des „Oral Allergy Syndroms“ beschrieben: Auftreten von Juckreiz an Lippen und Gaumen, aber auch Lippen- und Uvula-Schwellungen nach Genuss von frischem Obst, insbesondere Apfel, und Haselnuss bei Birkenpollenallergikern [38, 39].

Therapeutisch habe ich mich in den 80er Jahren intensiv mit der oralen Desensibilisierung (OD) von Nahrungsmittelallergien, insbesondere der Kuhmilchallergie bei Erwachsenen, auseinandergesetzt und die Methodik wiederholt im Detail beschrieben [40, 41, 42, 43]. Es konnte gezeigt werden, dass in 50% der Fälle unter oraler Milchdesensibilisierung nach einer Behandlungsperiode von 3 bis 5 Jahren eine komplette Toleranz, d. h. eine echte Desensibilisierung auf Milch und Käse induziert werden konnte. Bei 25% trat mindestens eine partielle Toleranz ein, sodass schwere Zwischenfälle nach Auswärtsmahlzeiten nicht mehr vorkamen. Bei 25% der Fälle musste jedoch die orale Hyposensibilisierung wegen wiederholter allergischer Reaktionen, selbst bei Dosisreduktion und Begleittherapie mit Ketotifen, unterbrochen werden. Da keine Placebo-Kontrollgruppe vorlag, wurde diese Praxis zunächst abgelehnt [44, 45], ist heute aber etabliert [46].

Die Aufmerksamkeit für schwere Anaphylaxien nach Verzehr von Knollensellerie führte zur Beschreibung des „Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndroms“

Dekade 1980 – 1990

In dieser Dekade stand eine genaue klinische Beobachtung mit Hauttestungen – mit der Prick-zu-Prick-Methode mit Rohgemüse und Früchten – sowie die Erfassung möglicher Assoziationen (Kreuzreaktivität?) mit anderen Nahrungsmitteln und Pollen im Vordergrund. So wurde durch mehrere Publikationen die Aufmerksamkeit auf schwere Anaphylaxien nach Verzehr von Gemüse, insbesondere Knollensellerie, im Zusammenhang mit einer Allergie oder Sensibilisierung auf andere Pflanzenantigene [26] gelenkt. 1981 beschrieb ich anhand dreier Fallbeobachtungen – gastrointestinale NMA auf rohen Sellerie, Karotten und Fenchel mit hämatogen ausgelösten Schockfragmenten, anaphylaktische Reaktion nach Sellerie, Petersilie und Curry mit hämatogen ausgelösten Schockfragmenten (Urtikaria, Asthma bronchiale), anaphylaktische Schockreaktion nach Sellerie, Karotten und Mango bei polyvalenter Nahrungsmittel- und Inhalationsallergie – eine Allergie auf Rohgemüse. Ich stellte die Hypothese einer Kreuzreaktivität innerhalb der Familie von Apiaceae (Umbelliferen), welche Sellerie, Petersilie, Fenchel, Karotten und andere erfasst, auf [27]. In einem Brief an die Herausgeber der Zeitschrift *Rev Fr Allergol* berichteten 1982 Allergologen aus dem Elsass über die

**Bet v 1****Api g 1**

Copyright Prof. Barbara Ballmer-Weber

Abb. 5. Kreuzreaktivität zwischen Birkenpollen und Knollensellerie auf Grund von kreuzreagierenden Epitopen Betv1 und Apig1 (Foto: Prof. B. Ballmer-Weber, St. Gallen).

Die „double-blind, placebo controlled food challenge“ (DBPCFC) etablierte sich als Golden standard für die Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie

Dekade 1990 – 2000

Schon Ende der vorigen Dekade wurde erstmals in der medizinischen Literatur über eine tödlich verlaufende allergische Reaktion auf ein Nahrungsmittel (Erdnuss) berichtet, und zwar als nicht deklariert in einer Gebäckglasur [47]. Noch 1982 wurde berichtet: „*there is no documentation of fatal or near-fatal reactions to food in the medical literature*“ [48]. In den folgenden Jahren wurden ganze Serien von tödlichen allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel publiziert [49, 50, 51, 52], auch Einzelfälle in der Laienpresse [53].

In dieser Dekade setzte sich die „double-blind, placebo controlled food challenge“ (DBPCFC) durch als die einzige valide Methode (golden standard), um eine allergische Reaktion auf Nahrungsmittel sicher zu diagnostizieren [54, 55]. Auch auf der Allergiestation in Zürich wurde diese Methode durch B. Ballmer-Weber und Mitarbeiter für eine Anzahl wichtiger Nahrungsmittel (Sellerie, Weizen, Milch, Kirschen, Haselnuss, usw.) eingeführt [56].

Es ist gesichert, dass mit der Zunahme der Allergien auf Birkenpollen in den letzten Jahrzehnten auch die Häufigkeit des oralen Allergie-Syndroms auf Frischobst, Frischgemüse und Nüsse zugenommen hat [57]. Es zeigte sich, dass allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel, parallel zur Zunahme der Pollenallergien in den Industriestaaten [58], auch massiv zunahm, wie Statistiken der Notfallstationen der verschiedenen Spitäler aufzeichneten, zum Teil wegen der Gefahr

von nicht deklarierten, versteckten Allergenen, oder auch bei besonderen Auslösungswegen, zum Beispiel aerogen (per Inhalationem) durch Dämpfe, Staub und Gerüche, durch Hautkontakt, durch Küssen oder sogar bei Geschlechtsverkehr [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67].

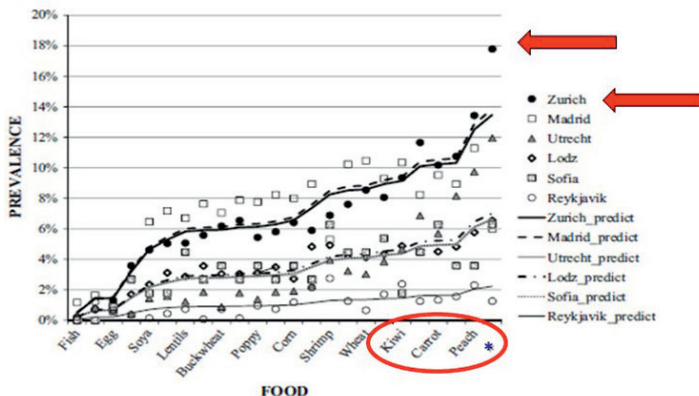
Dekade 2000 – 2010

In dieser Dekade erfolgte die molekulare Charakterisierung von Pollen- und Nahrungsmittelallergenen (Epitope) und stellt somit die molekulare Basis von Kreuzreaktivitäten dar (Abb. 5) [68, 69, 70, 71, 72]. Eine Studie konnte die Hauptallergene von Mais als ein Mais-Lipid-Transfer-Protein, eine Endochitinase und ein alpha-Zein Precursor bei Patienten, die in einer doppelblinden, placebokontrollierten oralen Mais-Provokation positiv waren, identifizieren [73].

Eine neue Ära in der Allergiediagnostik bedeutete die Einführung der ISAC-Technologie (Immuno Solid-phase Allergen Chip), ein Testsystem für die In-vitro-Diagnostik [74]. Dieses Verfahren ermöglicht die Messung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen 103 Allergenkomponenten mit nur einem Tropfen Serum, Plasma oder Kapillarblut. Es handelt sich dabei um den ersten In-vitro-Test, der ausschließlich mit hochaufgereinigten nativen und rekombinanten Allergenkomponenten arbeitet. Der Nutzen von ISAC konnte bei einem breiten Spektrum allergischer Erkrankungen demonstriert werden [75, 76]. Diese Methode ermöglicht Ärzten einen detaillierten Einblick in das Sensibilisierungsprofil des Patienten und liefert Informationen über spezifische und kreuzreaktive Sensibilisierungen, die die Diagnose, die Risikoeinschätzung und die Therapieempfehlung erleichtern [77]. Das breite Allergenspektrum auf dem Allergenchip kann unerwartete Sensibilisierungen gegen Allergene aufdecken, die nicht Bestandteil der Routinediagnostik sind, aber Symptome verursachen oder mit einem Risiko für schwere Reaktionen assoziiert sind. Diese Methode fand in der nächsten Dekade eine breite Anwendung [74, 78, 79].

Prevalence and distribution of food sensitization in European adults

Burney et al. Allergy 2014



*** Serologische Sensibilisierung mit Kreuzreaktionen mit Birkenpollenallergenen Betv1/Betv2. Sellerie wurde nicht getestet!**



Abb. 6. Prävalenz der Nahrungsmittel-Sensibilisierung in Europa (aus [82]).

telallergien auf die Lebensqualität zu bestimmen sowie die dadurch verursachten Kosten für die Betroffenen selbst, ihre Familien, die Arbeitgeber und das Gesundheitssystem zu reduzieren. Die neuen Erkenntnisse sollen die notwendigen Informationen und Instrumente für Politik und Lebensmittelindustrie liefern, um die Lebensqualität der Lebensmittelallergiker in Europa zu verbessern [80, 81]. Im EuroPrevall-Projekt konnten Sensibilisierungsmuster in Europa, inklusive der Schweiz (Zürich), ermittelt werden (Abb. 6 und 7) [82]. Serologisch getestet wurden Fisch, Hühnerei, Soya, Linsen, Buchweizen, Sesam, Roggen, Crevetten, Weizen, Kiwi, Karotten und Pfirsich, nicht aber Sellerie. Bei Pfirsich besteht eine Kreuzsensibilisierung mit Birkenpollenallergenen Betv1 und Betv2, deshalb die hohe Prävalenz bei den Zahlen zu Zürich (Abb. 6). Überhaupt zeigt Zürich gegenüber den anderen EU-Zentren (insgesamt 18%) mit 24% die höchste Quote von Nahrungsmittelsensibilisierungen (Abb. 7). In dieser Statistik wurde auch Knollensellerie (Celeriac) mit einer Prävalenz von 12% berücksichtigt.

Dekade 2010 – 2020

Das ambitionierte EU-Projekt EuroPrevall (The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe) hatte als Ziel, Formen und Häufigkeit von Lebensmittelallergien bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen in Europa zu ermitteln, verbesserte Methoden zur Diagnose zu entwickeln, um die Notwendigkeit von Provokationstests zu reduzieren und Auswirkungen von Lebensmit-

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, oralen Provokation mit fünf Nahrungsmitteln (Erdnuss, Haselnuss, Sellerie, Fisch und Garnelen) bei ausgewählten Patienten der EuroPrevall Community, beginnend mit einer niedrigen Dosierung, wurde die Frage des Schwellenwertes ermittelt [83]. Die auslösende Dosis wurde bei 10% der

Prevalence and distribution of food sensitization in European adults

Burney et al. Allergy 2014

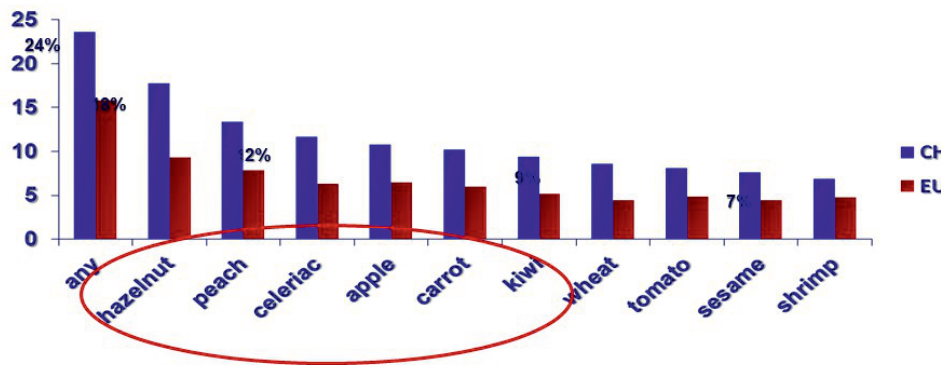


Abb. 7. Prävalenz der NM-Sensibilisierung in der Schweiz und in der EU (aus [82]).

Die Schweiz (Zürich) hat gegenüber anderen europäischen Ländern (Madrid, Utrecht, Lodz, Sofia, Reykyavik) die höchsten NM-Sensibilisierungen, vor allem wegen Kreuzreaktionen mit Birkenpollen).

Das EU-Projekt EuroPrevall ermittelte die Prävalenz von Nahrungsmittelsensibilisierungen in sechs europäischen Ländern

allergischen Bevölkerung (ED10) zwischen 1,6 und 10,1 mg Protein für Haselnuss, Erdnuss und Sellerie geschätzt. Die ED10-Werte für Fisch waren etwas höher (27,3 mg Protein), Shrimp (Garnele) lieferte radikal unterschiedliche Dosisverteilungen mit einem ED10-Wert von 2,5 g Protein. Diese Studie wird zur Entwicklung von Referenzdosen und Wirkwerten für Allergene in Lebensmitteln beitragen, auf die möglicherweise nur die empfindlichsten Probanden reagieren.

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Prävalenz der „self-reported food allergy“ (SRFA), der Nahrungsmittelsensibilisierung (NMS) und der wahrscheinlichen Nahrungsmittelallergie (wNMA) bei Kindern [84]. Die Prävalenz der SRFA variierte von 6,5% (95% CI) in Athen bis zu 24,6% (22,8 – 26,5) in Lodz; die Prävalenz der NMS erstreckte sich von 11,0% (9,7 – 12,3) in Reykjavik bis zu 28,7% (26,9 – 30,6) in Zürich und die Prävalenz der wNMA rangierte von 1,9% (0,8 – 3,5) in Reykjavik bis zu 5,6% (3,6 – 8,1) in Lodz. In allen Zentren hatten primär die meisten Probanden mit einer NMS keine kreuzreaktive Sensibilisierung auf Inhalationsallergene, außer im nördlichen Zentral-Europa, wo eine Kreuzsensibilisierung mit Birkenpollen im Vordergrund stand. Eine wNMA auf Milch und Hühnerei ist gewöhnlich für Europa, auf Fisch und Garnele vor allem in den mediterranen Zentren und in Reykjavik. Haselnuss, Apfel, Karotte und Sellerie waren prädominant im nördlichen Zentral-Europa, während Linsen und Walnuss in den mediterranen Zentren vorherrschen.

Weitere Studien im Rahmen des EuroPrevall-Netzwerkes beschäftigten sich mit der Erdnussallergie und zwar bezüglich der minimalen Auslösdosierung in einer DBPCFC, dem Zeitpunkt des Auftretens der Allergie (vor oder nach dem 14. Lebensjahr) und dem Sensibilisierungsmuster (Erdnussallergene rAra h 1 – 3, 6, 8 – 9, Profilin und CCD). Die Sensibilisierung auf Ara h 1, 2 und 3 wird in der Regel in der Kindheit erworben. Ein IgE-Wert auf Ara h 2 $\geq 1,0$ kUA/l ist signifikant mit dem Auftreten einer generalisierten anaphylaktischen Reaktion auf Erdnuss assoziiert [85].

Eine weitere Studie zur Walnussallergie zeigte, dass eine Kreuzreaktivität von Walnuss Jug r 5 mit Birkenpollen in Nord-

und Zentraleuropa vorherrschte, hingegen in Südeuropa eine Sensibilisierung auf das Lipid Transfer Protein Jug r 3, welche mit schweren Reaktionen einhergeht. Eine Profilin-Sensibilisierung (Jug r 7) bestand in ganz Europa. Eine Sensibilisierung auf die Speicherproteine Jug r 1, 2, 4 und 6 wurde bei 10% der Probanden festgestellt [86].

Eine weitere Studie setzte sich mit den Faktoren auseinander, die die Entwicklung einer NMS begünstigen oder hemmen [87]. Die Haltung eines Hundes in der früheren Kindheit war umgekehrt assoziiert mit der NMS (odds ratio, 0,65; 95% CI, 0,48 – 0,90) sowie ein höheres Alter bei der Geburt (odds ratio, 0,93 (95% CI, 0,87 – 0,99). Ein jüngeres Schwangerschaftsalter und ein männliches Geschlecht waren mit einer höheren Inzidenz einer NMS bei Erwachsenen assoziiert (odds ratio, 0,97 (95% CI, 0,96 – 0,98). Es wurde keine signifikante Assoziation zwischen anderen Umgebungsfaktoren und einer NMS bei Kindern oder Erwachsenen gefunden und – entgegen den heutigen Empfehlungen – auch nicht zwischen einer Säuglingsdiät und einer kindlichen NMS, obwohl die frühere Einführung einer soliden Nahrung einen Trend bezüglich Prävention einer NMS zeigte [87].

Für Deutschland liegen Daten aus dem Anaphylaxie-Register von 2017 vor [88, 89]. In 2.106 Fällen von nahrungsmittelinduzierter Anaphylaxie bei Kindern und Jugendlichen (n = 1.120) und Erwachsenen (n = 986) zeigte sich, dass die Häufigkeit der einzelnen Nahrungsmittel als Auslöser schwerer allergischer Reaktionen altersabhängig ist [89]. Erdnuss mit 28% Häufigkeit, Hühnerei (12%), Haselnuss (11%), Kuhmilch (10%) und Cashew (6%) gehören zu den häufigsten Nahrungsmittelallergenen bei Kindern und Jugendlichen, hingegen Weizen (16%), Soja (8%), Sellerie (7%) und Shrimp (4%) bei Erwachsenen.

Ein neuer, wichtiger pathogenetischer Aspekt bei der gastrointestinalen Nahrungsmittelintoleranz (Beschwerdefreiheit bzw. Linderung der Magen-Darm-Symptomatik bei spezifischer Ausschlussdiät und negativen Hauttest und IgE-Bestimmungen, Zöliakie ausgeschlossen), an der schätzungsweise bis zu 20% der Bevölkerung leidet, ergibt sich aus einer Anfang 2021 veröffentlichten tierexperimentellen und

Eine lokale Immunantwort auf Nahrungsmittel-Antigene ist möglicherweise die Ursache einer Reizdarm-Symptomatik bei sonst negativen Allergie-Tests

humanen Studien [90, 91]. Die Autoren um Aguilera-Lizzarraga und Leuven konnten an Mäusen zeigen, dass bakterielle Infektionen und bakterielle Toxine eine lokale Immunantwort triggern können, welche zur Produktion antigenspezifischer IgE-Antikörper nur in der Darmmukosa lokalisiert bleiben. Nach oraler Reexposition mit dem spezifischen Nahrungsmittel kommt es zum IgE-abhängigen, mastzellenvermittelten Mechanismus mit entsprechenden gastrointestinalen Beschwerden. Auch die Applikation des entsprechenden Nahrungsmittelantigens (Gluten, Weizen, Soja oder Milch) in die rektosigmoidale Schleimhaut von Patienten mit Reizdarm (irritable bowel syndrome) löste ein lokales Ödem sowie eine Mastzellaktivierung aus. Die Autoren konnten somit einen lokalen Mechanismus identifizieren, der die gastrointestinale Symptomatik bei sonst negativer allergologischer Abklärung erklärt, was neue therapeutische Möglichkeiten bei Patienten mit Reizdarm eröffnet. Ein lokales allergisches Geschehen (isolierte gastrointestinale Nahrungsmittelallergie) wurde immer wieder (seit Werner) angenommen [92]. Deutsche Gastroenterologen beschrieben immer wieder verschiedene, wenn auch aufwendige, Provokationsproben am Schockorgan [93, 94, 95, 96].

Danksagung

Der Autor dankt Frau Professor Barbara K. Ballmer-Weber für die Hinweise auf die EuroPrevall-Studie, an welcher das Zentrum Zürich beteiligt ist.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Hansen K. Allergie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1957.
- [2] Hansen K, Werner M. Lehrbuch der klinischen Allergie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1967.
- [3] Wüthrich B. Historie der Allergie. Erinnerungen eines Allergologen – 45 Jahre hautnahe Allergologie.

- gie. In: Spitzenforschung in der Allergologie. Innovationen und Auszeichnungen. 2012. p. 84-95.
- [4] Oehling A, Gronemeyer W. Occupational allergic urticaria due to contact. Int. Congress Series No. 42, Abstract No. 143 of 4th Int Congr Allergology. New York. 1961.
- [5] Gronemeyer W, Debelić M. Der sogenannte Reibtest, seine Anwendung und klinische Bedeutung. (zugleich ein Beitrag zur Frage der perkutanen Resorption grossmolekularer Antigene). Dermatologica. 1967; 134: 208-218.
- [6] Würsch T, Wüthrich B. Anaphylaktische Reaktion nach Reibtest mit flüssiger Waschmittelprotease. Allergologie. 1984; 7: 464-466.
- [7] Coca AF. The Pulse Test. New York: Lyle Stuart; 1956.
- [8] Vaughan WT. Food allergens. III. The Leucopenic Index. J Allergy. 1934; 5: 601-605.
- [9] Storck H, Hoigné R, Koller F. Thrombocytes in allergic reactions. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1955; 6: 372-384.
- [10] Much T, Wüthrich B. Erfahrungen mit dem Thrombozytopenietest in der spezifischen Diagnostik der Nahrungsmittel-Allergie. Schweiz Med Wochenschr. 1977; 107: 267-271.
- [11] Wüthrich B, Schwarz-Speck M. Milch- und Hühnerei-Eiweiss-Allergie: Ausfall der Hautteste mit Gesamtextrakten und mit Hydrolysaten. (Vorläufige Mitteilung). Dermatologica. 1970; 141: 102-112.
- [12] Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol. 1967; 99: 1187-1198.
- [13] Johansson SGO, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology. 1967; 13: 381-394.
- [14] Stanworth DR, Humphrey JH, Bennich H, Johansson SG. Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. Lancet. 1967; 2: 330-332.
- [15] Johansson SGO. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. Lancet. 1967; 1967: 951-953.
- [16] Johansson SGO, Mellbin T, Vahlquist B. Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). Lancet. 1968; 1: 1118-1121.
- [17] Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin. Immunology. 1968; 15: 323-324.
- [18] Wide L, Bennich H, Johansson SGO. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. Lancet. 1967; 2: 1105-1107.
- [19] Aas K, Lundkvist U. The radioallergosorbent test with a purified allergen from codfish. Clin Allergy. 1973; 3: 255-261.
- [20] Wüthrich B. Allergen-spezifische IgE im Radio-Allergo-Sorbens-Test bei Neurodermitis. Hautarzt. 1974; 25: 603-605.
- [21] Wüthrich B. Nachweis von spezifischen IgE im Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) und seine Bedeutung für die Diagnostik der atopischen Allergie. Schweiz Med Wochenschr. 1975; 105: 1337-1345.

- [22] Lahti A, Hannuksela M. Hypersensitivity to apple and carrot can be reliably detected with fresh material. *Allergy*. 1978; 33: 143-146.
- [23] Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol*. 1979; 63: 433-434.
- [24] Kidd JM III, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983; 71: 407-411.
- [25] Wüthrich B, Hofer T, Hofer Th. Nahrungsmittelbedingte, anstrengungsinduzierte Anaphylaxie bei starker Sensibilisierung auf Getreideproteine, insbesondere auf Omega-5-Gliadin, und bei fraglichem Hausstaubmilben-Krustazeen-Syndrom. *Allergologie*. 2010; 33: 205-210.
- [26] Kauppinen K, Kousa M, Reunala T. Aromatic plants – a cause of severe attacks of angio-edema and urticaria. *Contact Dermat*. 1980; 6: 251-254.
- [27] Wüthrich B. Nahrungsmittelallergie. *Allergologie*. 1981; 4: 320-328.
- [28] Pauli G, Bessot JC, Kopferschmitt-Kubler M, Braun PA. Lettre. Allergie au céleri, allergie au pollen d'armoise: une nouvelle entité? *Rev Fr Allergol*. 1982; 22: 165.
- [29] Kremser M, Lindmayr W. Sellerieallergie (Selleriekontakturticaria-Syndrom) und Zusammenhang mit Allergie gegen andere Pflanzenantigene. *Wien klein Wschr*. 1983; 95: 838-843.
- [30] Wüthrich B, Hofer T. Nahrungsmittelallergie: das „Sellerie-Beifuss-Gewürz-Syndrom“. Assoziation mit einer Mangofrucht-Allergie? *Dtsch Med Wochenschr*. 1984; 109: 981-986.
- [31] Hofer T, Wüthrich B. Nahrungsmittelallergien. II. Häufigkeit der Organmanifestationen und der allergie-auslösenden Nahrungsmittel. Eine Untersuchung anhand von 173 Fällen der Jahre 1978 – 1982. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985; 115: 1437-1442.
- [31] Stäger J, Wüthrich B. Association de l'allergie au céleri à l'allergie aux épices. Résultats des RAST aux épices chez des patients présentant une allergie au céleri. *Rev Fr Allergol*. 1987; 27: 137-141.
- [32] Stäger J, Wüthrich B. L'allergie croisée céleri-épices-bouleau-armoise. *Med Hyg (Geneve)*. 1988; 46: 1654-1657.
- [33] Wüthrich B, Dietschi R. Das „Sellerie-Karotten-Beifuss-Gewürz-Syndrom“: Hauttest- und RAST-Ergebnisse. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985; 115: 358-364.
- [34] Dietschi R, Wüthrich B, Johansson SGO. Zum sogenannten „Sellerie-Karotten-Beifuss-Gewürz-Syndrom“. RAST-Resultate mit neuen Gewürzdiscs. *Z Hautkr*. 1987; 62: 524-531.
- [35] Wüthrich B, Stäger J, Johansson SGO. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy*. 1990; 45: 566-571.
- [36] Vieths S, Jankiewicz A, Wüthrich B, Baltes W. Immunoblot study of IgE binding allergens in celery roots. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; 75: 48-55.
- [37] Bauer L, Ebner C, Hirschwehr R, Wüthrich B, Pichler C, Fritsch R, Scheiner O, Kraft D. IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct cross-reacting allergens: immunoblot investigation of the birch-mugwort-celery syndrome. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 1161-1170.
- [38] Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987; 17: 33-42.
- [39] Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988; 61: 47-52.
- [40] Wüthrich B. Nahrungsmittelallergie. Kasuistiken zur Diagnostik der Nahrungsmittelallergie, insbesondere zur „oralen Hyposensibilisierung“. *Allergologie*. 1981; 6: 320-328.
- [41] Wüthrich B, Hofer T. Nahrungsmittelallergien. III. Therapie: Eliminationsdiät, symptomatische, medikamentöse Prophylaxe und spezifische Hyposensibilisierung. *Schweiz Med Wschr*. 1986; 116: 1401-1410, 1446-1449.
- [42] Wüthrich B. Neuere Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Nahrungsmittelallergie, dargestellt anhand ausgewählter Fälle von Milchallergie. *Allergologie*. 1987; 10: 370-376.
- [43] Wüthrich B, Stäger J. Allergie au lait de vache chez l'adulte et désensibilisation spécifique au lait par voie orale. *Med Hyg (Geneve)*. 1988; 46: 1899-1905.
- [44] Wüthrich B. Oral desensitization with cow's milk in cow's milk allergy. Pro! In: Wüthrich B, Ortolani C (Hrsg). *Highlights of Food Allergy*. Monogr Allergy. Basel; Karger: 1996. p. 236-240.
- [45] Bahna SL. Oral desensitization with cow's milk in IgE-mediated cow's milk allergy. Contra! In: Wüthrich B, Ortolani C (Hrsg). *Highlights in Food Allergy*. Basel; Karger: 1996. p. 233-235.
- [46] Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy – follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 412-419.
- [47] Evans S, Skea D, Dolovich J. Fatal reaction to peanut antigen in almond icing. *CMAJ*. 1988; 139: 231-232.
- [48] Fries JH. Peanuts: allergic and other untoward reactions. *Ann Allergy*. 1982; 48: 220-226.
- [49] Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, Benson PA, York JA, Biedrzycki L, Squillace DL, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA*. 1988; 260: 1450-1452.
- [50] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992; 327: 380-384.
- [51] Wüthrich B. Lethal or life-threatening allergic reactions to food. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000; 10: 59-65.
- [52] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 191-193.
- [53] Wüthrich B. Lethal or life-threatening food anaphylaxis. Notes from the “Lay Press”. *ACI International*. 2003; 15: 175-180.
- [54] Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82: 986-997.
- [55] Brujnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B; *European Academy of Allergology*

- and Clinical Immunology Subcommittee. Adverse reactions to food. *Allergy*. 1995; 50: 623-635.
- [56] Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 373-378.
- [57] Frei TH, Oertmann Ch, Bergmann KC. Vergleich von Pollenflugdaten und pollenassoziertem oralem Allergie-Syndrom. *Allergologie*. 1998; 21: 98-140.
- [58] Wüthrich B, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U, et al. Atopische Sensibilisierung, Luftverschmutzung und respiratorische Erkrankungen in der Schweiz (SAPALDIA-Studie). *Allergologie*. 1999; 22: 267-274.
- [59] Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ*. 2000; 320: 1441.
- [60] Trojan A, Wüthrich B. Anaphylaktische Reaktion nach Genuss eines durch Buchweizen kontaminierten Weizenburgers bei hochgradiger Sensibilisierung auf Buchweizen. *Allergologie*. 1995; 18: 334-336.
- [61] Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7: 4.
- [62] Wüthrich B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy*. 1998; 53 (Suppl): 131-135.
- [63] Wüthrich B. Oral allergy syndrome to apple after a lover's kiss. *Allergy*. 1997; 52: 235-236.
- [64] Wüthrich B, Däscher M, Borelli S. Kiss-induced allergy to peanut. *Allergy*. 2001; 56: 913.
- [65] Steensma DP. The kiss of death: a severe allergic reaction to a shellfish induced by a good-night kiss. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 221-222.
- [66] CBS News. Teen dies after kissing boyfriend. New York, November 39, 2005.
- [67] Bansal AS, Chee R, Nageendran V, Warner A, Hayman G. Dangerous liaison: sexually transmitted allergic reaction to Brazil nuts. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17: 189-191.
- [68] Lüttkopf D, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Vieths S. Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 390-399.
- [69] Scheurer S, Wangorsch A, Nerkamp J, Skov PS, Ballmer-Weber B, Wüthrich B, Haustein D, Vieths S. Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (Pyr c 4), cherry (Pru av 4) and celery (Api g 4) with birch pollen profilin Bet v 2. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001; 756: 315-325.
- [70] Schmid-Grendelmeier P, Cramer R. Recombinant allergens for testing and immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 125: 96-111.
- [71] Lüttkopf D, Müller U, Skov PS, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Skamstrup Hansen K, Poulsen LK, Kästner M, Haustein D, Vieths S. Comparison of four variants of a major allergen in hazelnut (*Corylus avellana*) Cor a 1.04 with the major hazel pollen allergen Cor a 1.01. *Mol Immunol*. 2002; 38: 515-525.
- [72] Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P, Enrique E, Cistero-Bahima A, Haase T, Wüthrich B. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 167-173.
- [73] Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Scibilia J, Conti A, Fortunato D, Borgonovo L, Bonomi S, Primavesi L, Ballmer-Weber B. Maize food allergy: lipid-transfer proteins, endochitinases, and alpha-zein precursor are relevant maize allergens in double-blind placebo-controlled maize-challenge-positive patients. *Anal Bioanal Chem*. 2009; 395: 93-102.
- [74] www.ImmunoCAP ISAC (immunocapexplorer.com)/de-AT/tests-testsysteme/immunocap-isac.
- [75] Ott H, Niggemann B, Merk HF, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy*. 2008; 63: 521-528.
- [76] D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, Tozzi AE, Ravà L, De Benedetti F, Cavagni G. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 1561-1570.
- [77] Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999; 29: 896-904.
- [78] Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latexprofilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3: 11.
- [79] Gassner M, Gehrig R, Schmid-Grendelmeier P. Hay fever as a Christmas gift. *N Engl J Med*. 2013; 368: 393-394.
- [80] Fankhänel S. EuroPrevall. Prävalenz, Kosten und Ursachen von Lebensmittelallergien in Europa. Ernährung – Wissenschaft und Praxis. 2008; 2: 22-25.
- [81] Fernández-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, et al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy*. 2015; 70: 576-584.
- [82] Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*. 2014; 69: 365-371.
- [83] Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 964-971.
- [84] Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 2736-2746.e9.
- [85] Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy*. 2015; 70: 391-407.
- [86] Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Lange L, et al. Allergen recognition patterns in walnut allergy are age dependent and correlate with the severity of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 1560-1567.e6.
- [87] Lyons SA, Knulst AC, Burney PGJ, et al. Predictors of Food Sensitisation in Children and Adults across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 3064-3073.

- [88] *Worm M, Beyer K, Lange L.* 3.13 Nahrungsmittelallergien. In: Klimek L, Vogelberg Chr, Werfel T. (Hrsg). Weissbuch Allergie in Deutschland. Berlin – Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2018. p. 206-214.
- [89] *Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, et al.* Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; *111*: 367-375.
- [90] *Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, et al.* Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature.* 2021; *590*: 151-156.
- [91] *Brierley SM.* Food for thought about the immune drivers of gut pain. *News & views. Nature.* 2021; *590*: 41-43.
- [92] *Werner M.* Allergische Manifestationen am Intestinaltrakt. *Therapiewoche.* 1970; *46*: 2962.
- [93] *Raithel M, Hochberger J, Hahn E.* Effect of colonoscopy premedication containing diazepam and pethidine on the release of mast cell mediators in gut mucosal samples. *Endoscopy* 1995; *27*: 415-23.
- [94] *Reimann HJ, Lewin J.* Gastric mucosal reactions in patients with food allergy. *Am J Gastroenterol.* 1988; *11*: 1212-1219.
- [95] *Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J, et al.* Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy. *Gut* 1997; *40*: 745-753.
- [96] *Raithel M, Bischoff SC.* 3.14. Allergisch bedingte Magen-Darm-Erkrankungen und Nahrungsmittelnverträglichkeiten. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel T. (Hrsg). Weissbuch Allergie in Deutschland. Berlin – Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2018. p. 215-234.



Prof. em. Brunello Wüthrich
langjähriger Leiter der Allergiestation
der Dermatologischen Klinik
Universitätsspital Zürich
Im Ahorn 18
8125 Zollikerberg, Schweiz
bs.wuethrich@bluewin.ch