



M. Raulf, Bochum,
Herausgeberin



Th. Werfel, Hannover,
Herausgeber

Editorial

■■■

T. Werfel und M. Raulf

717

Allergo Spotlights

Funktionsverlust-Mutationen im Filaggrin-Gen als Marker für Kuhmilch- und Hühnereiallergie – kombinierte Behandlung von schwerem Asthma mit mehreren Biologika – Wachstum des Götterbaums und hohe Sensibilisierungsrate bei Atopikern – Epidemiologie und Behandlung von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

719

Gastrointestinale nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien

Edition: I. Reese, München und M. Worm, Berlin

Editorial

I. Reese und M. Worm

723

Nicht-IgE vermittelte Nahrungsmittelallergien bei gestillten Kindern – eine klinische Herausforderung

R. Meyer

Allergologie
Erst-
publikation **select**

725

FPIES: Daten für Deutschland im internationalen Vergleich

S. Gernert, A. Finger und L. Lange

Allergologie
Erst-
publikation **select**

734

Eosinophile Ösophagitis (EoE) – Grundlagen, Diagnose, medikamentöse Therapie

A. Busch

742

Diätetische Optionen bei eosinophiler Ösophagitis

I. Reese



749

Einsatz von Biologika zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis

A. Alexiou, W. Francuzik und M. Worm

758

DGAKI InSight

Verleihung der DGAKI-Wissenschaftspreise auf dem 17. DAK 2022

765

Kongressbericht zum 17. DAK 2022 aus Sicht der Junioren

767

Herausgeber/-in (hauptverantwortlich)

M. Raulf, Bochum
Th. Werfel, Hannover

Editorial Board

K.-Ch. Bergmann, Berlin
K. Brockow, München
(AG Arzneimittelallergie)
J. Buters, München
(Sektion Umwelt-/Arbeitsmedizin)
A. Chaker, München
E. Hamelmann, Bielefeld
A. Heratizadeh, Hannover
U. Jappe, Borstel (AG Biologika
und Neue Pharmazeutika)
L. Klimek, Wiesbaden
D. Koschel, Coswig
(AG Exogen allergische Alveolitis)
M. Lommatzsch, Rostock
(Sektion Pneumologie)
H. Ott, Hannover (Sektion Pädiatrie)
O. Pfaar, Marburg
(AG Spezifische Immuntherapie)
W. Pfützner, Marburg
(Sektion Immunologie)
I. Reese, München
F. Rueff, München
(AG Insektengiftallergie)
Ch. Taube, Essen
R. Treudler, Leipzig
(AG Anaphylaxie)
H. Übner, Essen
(Sektion Junior Members)
M. Wagenmann, Düsseldorf
(Sektion HNO-Heilkunde)
B. Wedi, Hannover
(Sektion Dermatologie)
M. Worm, Berlin
(AG Nahrungsmittelallergie)

Vertreter der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

M. Jutel, Wrocław, Polen

Vertreterin der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)

E. Jensen-Jarolim, Wien

Beirat

M. Albrecht, Langen
C. Bachert, Ghent/Krefeld
A. Bauer, Dresden
S. Becker, Tübingen
T. Biedermann, München
R. Brans, Osnabrück
T. Buhl, Göttingen
U. Darsow, München
H. Dickel, Bochum
P. Elsner, Jena
T. Frei, Zürich, Schweiz
G. Heine, Kiel
C. Hilger, Luxemburg
T. Jakob, Gießen
M. Joest, Bonn
G. Jordakieva, Wien, Österreich
A. Kapp, Hannover
S. Kerzel, Regensburg
S. Korn, Mainz
A. Kuehn, Luxemburg
S. Lau, Berlin
V. Mahler, Langen
S. Meller, Düsseldorf
H.F. Merk, Aachen
M. Metz, Berlin
M. Mockenhaupt, Freiburg
J. Nicolay, Mannheim
D. Nowak, München
M. Ollert, Luxemburg
J. Pickert, Marburg
A. Preisser, Hamburg
H. Renz, Marburg
J. Ring, München
S. Röseler, Köln
L.M. Rösner, Hannover
G. Rohde, Frankfurt
J. Saloga, Mainz
C. Schäfer, Schwarzenbek
K. Schäkel, Heidelberg
B. Schaub, München
S. Schliemann, Jena
J. Schmitt, Dresden
S. Schubert, Göttingen
N. Schwert, Hannover
C. Skudlik, Osnabrück
J. Stoevesandt, Würzburg
Z. Szépfalusi, Wien, Österreich
C. Vogelberg, Dresden
N. Wagner, Erlangen
J. Weiss, Ulm
G.A. Wiesmüller, Köln
G. Wurpts, Aachen
A. Yazdi, Aachen
T. Zuberbier, Berlin

Ehrenmitglieder der Schriftleitung

W. Aberer, Graz
T. Fuchs, Göttingen
J. Kleine-Tebbe, Berlin
W. Pichler, Bern
B. Wüthrich, Zürich

Stand Mai 2022

Allergologie veröffentlicht Übersichten, Originalarbeiten, Kasuistik, aktuelle Kommentare, Fragen aus der Praxis/Leserfrage, Im Brennpunkt, Klinische Immunologie – was gibt es Neues?, Briefe an die Herausgeber, Rechtsfragen, Berufspolitik, Standesfragen, Mitteilungen einschlägiger Gesellschaften und außerdem Personalien, Kongreßankündigungen, Buchbesprechungen etc. aus allen Bereichen der experimentellen und klinischen Allergologie und Immunologie.

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, Postfach 1351,
82034 München-Deisenhofen,
Tel. (089) 61 38 61-0, Fax (089) 61 35 412
E-mail: info@dustri.de

© 2022 Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
GmbH & Co. KG

Verlag: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0344-5062

Regularly listed in Science Citation Index
Expanded, Current Contents – Clinical Medicine,
BIOSIS Previews, EMBASE/Excerpta Medica,
and SCOPUS

Verantwortlich für Anzeigen: Ch. Graßl
Gültige Anzeigenpreisliste Nr. 44

Herstellung:
Ortmaier-Druck GmbH,
Birnbachstraße 2, 84160 Frontenhausen

Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf,
Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung,
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA),
Abteilung Kompetenz-Zentrum
Allergologie/Immunologie,
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1,
44789 Bochum,
monika.raulf@dguv.de

Prof. Dr. med. Thomas Werfel,
Klinik für Dermatologie, Allergologie und
Venerologie, Medizinische Hochschule
Hannover, OE 6610, Carl-Neuberg-Straße 1,
30625 Hannover,
werfel.thomas@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann,
Berlin, karlchristianbergmann@gmail.com

Prof. Dr. med. Knut Brockow, München,
knut.brockow@tum.de

Prof. Dr. rer. pharm. Jeroen Buters, München,
buters@tum.de

Priv.-Doz. Dr. med. Adam Chaker, München,
adam.chaker@tum.de

Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann, Bielefeld,
eckard.hamelmann@evkb.de

Dr. med. Annice Heratizadeh, Hannover,
Heratizadeh.Annice@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Uta Jappe, Borstel,
u.jappe@fz-borstel.de

Prof. Dr. med. Erika Jensen-Jarolim, Wien,
erika.jensen-jarolim@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Marek Jutel, Wrocław, Polen,
marek.jutel@all-med.wroclaw.pl

Prof. Dr. med. Ludger Klimek, Wiesbaden,
ludger.klimek@hno-wiesbaden.de

Prof. Dr. med. Dirk S. Koschel, Coswig,
dr.koschel@fachkrankenhaus-coswig.de

Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch, Rostock,
marek.lommatzsch@med.uni-rostock.de

Priv.-Doz. Dr. med. Hagen Ott, Hannover,
ott@hka.de

Prof. Dr. med. Oliver Pfaar, Marburg,
oliver@pfaar.org

Prof. Dr. med. Wolfgang Pfützner, Marburg,
Wolfgang.Pfuetzner@med.uni-marburg.de

Dr. Imke Reese, München,
info@ernaehrung-allergologie.de

Prof. Dr. med. Franziska Rueff, München,
franziska.rueff@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Christian Taube, Essen,
christian.taube@rlk.uk-essen.de

Prof. Dr. med. Regina Treudler, Leipzig,
regina.treudler@uniklinik-leipzig.de

Dr. rer. nat. Hendrik Übner, Essen
Hendrik.Beckert@rlk.uk-essen.de

Prof. Dr. med. Martin Wagenmann,
Düsseldorf,
Martin.Wagenmann@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Bettina Wedi, Hannover,
wedi.bettina@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Margitta Worm, Berlin,
margitta.worm@charite.de

Mit der Annahme des Manuskripts gehen alle Rechte auf den Verlag über. Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikationen oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form reproduziert oder auf Datenträger oder einem Computersystem gespeichert werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in unseren Publikationen die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen wird vom Verlag keine Gewähr übernommen. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Erscheinungsweise: *Allergologie* erscheint monatlich. Preise: Einzelheft Euro 20,-; Abonnementpreis jährlich Euro 225,- zzgl. Versandgebühr (24,- Euro in Europa), inkl. Mehrwertsteuer. Bezug durch jede Buchhandlung oder direkt beim Verlag. Ermäßigungen: 50% Ermäßigung auf den Abonnementpreis für Leser im Ruhestand (gegen Nachweis). 20% ermäßigter Vorzugspreis für Mitglieder des AeDA. Alle DGAKI Mitgliedern erhalten die *Allergologie* ab der Ausgabe 1/2021 kostenlos zugestellt. Abonnementende: Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis 4 Wochen vor Jahresende erfolgt.



Organ der Deutschen Gesellschaft für
Allergologie und klinische Immunologie

Hinweise für Autoren

Einführung

Allergologie veröffentlicht Übersichten, Originalarbeiten, Kasuistik, aktuelle, kurze wissenschaftliche Mitteilungen, Fragen aus der Praxis, Briefe an die Herausgeber, Leserfragen aus der Praxis mit Antworten, Berufspolitik, Standesfragen, Mitteilungen der Gesellschaften und außerdem Personalien, Kongressankündigungen, Buchbesprechungen etc. aus allen Bereichen der experimentellen und klinischen Allergologie.

Allgemeines

Copyright

Der einreichende Autor garantiert, dass der Artikel copyrightfähig ist und dass kein anderes Urheberrecht oder andere Rechte verletzt werden.

Mit der Annahme des Manuskripts gehen alle Verwertungsrechte auf den Verlag über. Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikationen oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form reproduziert oder auf Datenträger oder einem Computersystem gespeichert werden.

Für Abdruckgenehmigungen von Material aus anderen Veröffentlichungen ist der einreichende Autor verantwortlich. Bereits publiziertes Material (auch in modifizierter Form) aus Publikationen anderer Verlage kann nur berücksichtigt werden, wenn der Autor die zeitlich unbefristete Abdruckgenehmigung (auch für die Online-Version) des erstpublizierenden Verlags nachweist. Ein Formular in Deutsch und Englisch ist online erhältlich.

Peer Review

Sämtliche Manuskripte unterliegen der wissenschaftlichen und redaktionellen Begutachtung durch Schriftleitung bzw. Beirat (Peer-review-Verfahren). Die Herausgeber behalten sich das Recht auf notwendig werdende Änderungen und Kürzungen nach Rücksprache mit dem Autor vor.

Die Annahme erfolgt unter der Voraussetzung, dass es sich um eine Originalarbeit handelt, die von keiner anderen Redaktion angenommen wurde und keiner anderen Redaktion gleichzeitig angeboten wurde.

Manuskripte

Das Manuskript soll in der Regel in deutscher Sprache in elektronischer Form online unter <http://Allergologie.dustri-manus.com> oder als Emailanhang bei Frau Prof. Dr. M. Raulf (raulf@ipa-dguv.de) oder Herrn Prof. Dr. Th. Werfel (werfel.thomas@mh-hannover.de) eingereicht werden. Bitte geben Sie bei Einreichung an, ob Sie auch eine englische online Publikation in *Allergologie select* wünschen, die über PUBMED gelistet und abrufbar wäre.

Eine zusätzliche englische Version des Manuskripts kann vom Autor bereits bei Einreichung oder nach Annahme des Manuskripts vorgelegt werden, um eine zusätzliche Publikation in *Allergologie select* zu beschleunigen. Folgende Hinweise sind zu beachten:

Format

– Formate für Texte: doc, docx, wpd, rtf.
– Formate für Abbildungen: als separate Dateien, Formate: jpg, tif, ppt, Mindestauflösung 300 dpi.

Sprache und Schreibweise

Die Manuskripte sollen leicht lesbar in deutscher Sprache verfasst sein, von englischsprachigen Autoren auch in englischer Sprache. Für die Schreibweise sind die Richtlinien des „Duden“ (Rechtschreibung der Deutschen Sprache und Medizinische Fachausdrücke) maßgebend, d.h. unveränderte lateinische Termini mit „c“ (z.B. *Ulcus duodeni*), einge-deutschte Termini mit „k“ oder „z“ (z.B. *Ul-kus*). Soweit es sich um Spezialnamen, Arznei-bezeichnungen, Termini technici und Nomina anatomica handelt, werden diese nicht einge-deutsch.

Abkürzungen sollen möglichst vermieden werden und müssen in jedem Falle auf gesondertem Blatt aufgelistet und erklärt werden. Die Erklärungen werden als Fußnote der Arbeit vorangestellt.

Generell sind Wirkstoffbezeichnungen zu verwenden. Eingetragene Handelsnamen werden nicht als solche besonders kenntlich gemacht.

Umfang

Die Manuskripte sollen einen Umfang von 24.000 Zeichen inklusive Leerzeichen nicht überschreiten – Tabellen, Abbildungen und Literaturverzeichnis eingeschlossen. Darin ist auch eine Zusammenfassung/Abstract mit jeweils etwa 1.000 Zeichen inklusive Leerzeichen oder weniger enthalten.

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen, Grafiken und Tabellen sind mit einem Hinweis an der entsprechenden Textstelle zu kennzeichnen. Bei Abbildungen und Tabellen aus anderen Publikationen ist die Quelle anzugeben. Beide sind mit Legenden in deutscher Sprache zu versehen, fortlaufend zu nummerieren und als separate Dateien abzuspeichern (Formate: jpg, tif, ppt). Hierbei sollen in den Legenden verwendete Abkürzungen und Zeichen erklärt werden. Auch farbige Abbildungen sind möglich. Die entstehenden Mehrkosten sind vom Autor zu tragen. Ein Kostenvoranschlag ist auf Wunsch vom Verlag erhältlich.

Zusammenfassung/Abstract

Zu jedem Manuskript gehört eine Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache einschließlich der Titelzeile (etwa 1.000 Zeichen inklusive Leerzeichen oder weniger). Bei deutschsprachigen Beiträgen ist eine ausführ-

liche englische Zusammenfassung obligatorisch. Struktur von Zusammenfassung/Abstract s. unten.

Schlüsselwörter/Key words

Jede Arbeit sollte durch maximal 10 Schlüsselwörter (Key words) in deutscher bzw. englischer Sprache charakterisiert werden.

Struktur

Titelblatt: Titel, ggf. Untertitel, Autoren, Name und Ort der Institution, in welcher der Autor während der Erarbeitung der Untersuchungsergebnisse tätig war, vollständige Kontaktdaten inkl. Emailadresse des korrespondierenden Autors.

Zusammenfassung/Abstract inkl. Schlüsselwörter/Key words.

Strukturierung der Originalarbeit nach Möglichkeit in „Einleitung“, „Methodik“ oder „Patienten“, „Ergebnisse“, „Diskussion“ und „Schlußfolgerungen/Essential Sentence“, „Danksagung/Interessenkonflikt“, „Literatur“. Die wesentliche Aussage einer Arbeit sollte in einem abschließenden Satz (Essential Sentence) zusammengefasst werden. Siehe auch Leitfaden für Übersichtsarbeiten auf der Homepage der Zeitschrift.

Literatur

Literaturangaben sollten maximal 20 grundlegende Werke und Übersichtsarbeiten nicht überschreiten. Im Text sollen die Literaturstellen fortlaufend mit arabischen Zahlen in eckigen Klammern benannt werden. Die erste Literaturstelle im Text ist [1]. Eine wiederholt genannte Literaturstelle behält die erste genannte Nummer. Die Nummern in der Bibliographie am Ende des Textes müssen mit den Nummern im Text identisch sein. Abkürzungen von Zeitschriften erfolgen gemäß Index Medicus.

Für die Zitate der Zeitschriften gelten die internationalen Regeln in Anlehnung an „Medline“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=currentlyindexed%5BAll%5D>) in der aktuellsten Form. Literaturstellen sollen nach unten stehendem Muster zitiert werden.

Beispiele sind im Internet, www.dustri.de, unter der Zeitschriften-Homepage, Hinweise für Autoren in der Checkliste für die Manuskripteinreichung zu finden.

Korrekturabzüge

Nach Anfertigung des Satzes erhält der korrespondierende Autor einen Fahnenabzug. Die Korrekturfahnen sind auf Druckfehler und sachliche Fehler durchzusehen, die Korrekturen sollen den üblichen Rahmen nicht überschreiten. Abbildungen sowie Tabellen sind auf richtige Nummerierung, Stellung und Legenden zu überprüfen. Die Rücksendung der Korrekturfahnen in der vom Verlag vorgegebenen Frist ist notwendig, ansonsten wird die Zustimmung des Autors zur Druckfreigabe vorausgesetzt.

Editorial



Thomas Werfel,
Hannover

Liebe Leserinnen und liebe Leser,



Monika Raulf,
Bochum

Monika Raulf und Thomas Werfel

Oktober 2022



Funktionsverlust-Mutationen im Filaggrin-Gen könnten als Marker für persistierende Formen der Kuhmilch- und Hühnereiallergie eingesetzt werden

Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien ist in den vergangenen Jahrzehnten weltweit gestiegen und rund 10% der Kinder in den Industrieländern sind davon betroffen. Diese Allergien können schwere allergische Reaktionen auslösen und sind die Hauptursache für lebensbedrohliche Anaphylaxien im Kindesalter. Unter den wichtigsten Auslösern im Säuglingsalter sind Hühnerei und Kuhmilch. Meist verschwindet die Kuhmilch- und Hühnereiallergie wieder spontan, aber einige Patienten entwickeln eine persistierende Form mit schwerwiegenden Auswirkungen auf die Lebensqualität.

Nun haben deutsche Forscher wichtige Ansätze für die zugrunde liegenden Mechanismen und dringend benötigte Marker für die Persistenz der frühen Nahrungsmittelallergie identifiziert. Im Fokus stand dabei ein genetischer Defekt im epidermalen Barriereprotein Filaggrin (FLG), der eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Ekzemen und allergischen Atemwegserkrankungen spielt. Es war bisher umstritten,

inwieweit Funktionsverlust-Mutationen (FLG_LOF-Mutation) in diesem Gen zur Entwicklung und Persistenz von Nahrungsmittelallergien beitragen.

In ihrer Studie untersuchten die Forscher die Assoziation von LOF-Mutationen im Filaggrin-Gen mit allergischen Reaktionen auf verschiedene Nahrungsmittel und ihre mögliche Auswirkung auf die Persistenz früher Nahrungsmittelallergien. Dafür wurden 890 Kinder mit nachgewiesener Nahrungsmittelallergie für die deutsche Genetik der Nahrungsmittelallergie Studie (GOFA) rekrutiert, wobei von 684 Kindern Daten im Verlauf erhoben werden konnten. Alle Kinder wurden klinisch charakterisiert, einschließlich ihrer allergischen Reaktionen auf bestimmte Nahrungsmittel und bezüglich der vier häufigsten FLG LOF-Mutationen (R501X, 2282del4, R2447X, S3247X) genotypisiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass FLG LOF-Mutationen assoziiert sind mit Allergien gegenüber den häufigsten frühkindlichen Nahrungsmittelallergenen – und zwar unabhängig vom bekannten Ekzemeeffekt: unter anderem Hühnerei, Kuhmilch, Erdnuss, Haselnuss, Fisch, Soja, Cashew, Walnuss und Sesam. Lediglich Weizen erreichte keine Signifikanz, was auch auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein könnte. Die Wissenschaftler fanden zudem einen starken Zusammenhang zwischen FLG-LOF Muta-

tionen und persistierender Allergie gegen Hühnerei sowie Kuhmilch und schlagen die Mutationen als potenzielle prognostische Marker vor.

Fazit

Es werden dringend Marker für die Persistenz der frühen Nahrungsmittelallergie benötigt. Die Loss-of-Function-Mutationen des Filaggrin-Genes (FLG) sind der erste genetische Marker, der mit persistierender Allergie gegenüber Hühnerei oder Kuhmilch in Verbindung gebracht wird. Die Studie unterstreicht nicht nur die Rolle der gestörten Hautbarriere bei der Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie, sondern zeigt auch deren Einfluss auf den langfristigen Krankheitsverlauf. Die FLG-LOF-Mutationen könnten als prognostische Marker verwendet werden, um Kinder zu identifizieren, die in Zukunft am besten von einer oralen Immuntherapie profitieren könnten bzw. bei der zeitlichen Planung von oralen (Re)provokationen zur Evaluation der klinischen Aktualität sinnvoll sein.

Quelle

Kalb B, Marenholz I, Jeanrenaud ACSN, Meixner L, Arnau-Soler A, Rosillo-Salazar OD, Ghauri A, Cibin P, Blümchen K, Schlags R, Hansen G, Seidenberg J, Keil T, Lau S, Niggemann B, Beyer K, Lee YA. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with persistence of egg and milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2022; S0091-6749(22)00765-5. DOI 10.1016/j.jaci.2022.05.018..



Die kombinierte Behandlung von schwerem Asthma mit mehreren Biologika scheint sicher zu sein

Monotherapien mit Antikörpern, die für die Behandlung von schwerem Asthma zugelassen sind, gelten als sicher. Allerdings gibt es nur unzureichendes Wissen zur Sicherheit der gleichzeitigen Behandlung mit mehreren Biologika bei Asthma. Diese Behandlungsmöglichkeit wird bereits bei onkologischen Erkrankungen wie Melanom oder Mesotheliom genutzt, wobei Autoimmunitätsrisiken nach wie vor eine Herausforderung darstellen. Bei rheumatoider Arthritis oder entzündlichen Darmerkrankungen wird eine gleichzeitige Behandlung mit zwei oder mehr Biologika derzeit vermieden, da Bedenken hinsichtlich schwerer Infektionen bestehen. Im Gegensatz dazu ist die Sicherheitslage bei Asthma noch unklar.

Nun konnten in sieben deutschen akademischen Zentren, die Patienten mit vom schwerem Asthma behandeln, die Daten von insgesamt 25 Patienten (15 Frauen und 10 Männer), die gleichzeitig mit zwei oder mehr Biologika behandelt worden sind, ausgewertet werden. In Gruppe A erhielten 15 Personen gleichzeitig zwei für Asthma zugelassene Biologika,

wovon acht Patienten wegen Komorbiditäten wie chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), atopischer Dermatitis, Urtikaria oder Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss-Syndrom) behandelt wurden. Sieben Patienten erhielten eine kombinierte Behandlung zur Asthmakontrolle. In allen 15 Fällen wurde vor Beginn der dualen Therapie eine Umstellung auf ein anderes Biologikum (als Monotherapie) geprüft. Die anderen zehn Patienten in Gruppe B erhielten ein Biologikum zur Asthmabehandlung und ein weiteres (nicht zur Asthmabehandlung zugelassenes) für eine andere Krankheit.

Die mittlere Dauer der dualen Behandlung betrug in Gruppe A durchschnittlich 9 Monate und 24 in Gruppe B. Einige Behandlungen in Gruppe A wurden abgebrochen, allerdings aufgrund klinischer Unwirksamkeit. Bei keinem der 25 Patienten traten unerwünschte Nebenwirkungen auf.

Quelle

Lommatzsch M, Suhling H, Korn S, Bergmann KC, Schreiber J, Bahmer T, Rabe KF, Buhl R, Virchow JC, Milger K. Safety of combining biologics in severe asthma: Asthma-related and unrelated combinations. *Allergy*. 2022; 77: 2839-2843. DOI 10.1111/all.15379.

Fazit

Trotz der geringen Zahl der Studienteilnehmer scheint die Asthma-behandlung mit einem zusätzlichen zugelassenem Biologikum in bestimmten, gut dokumentierten Fällen sicher zu sein. Die Verantwortlichen der Studie weisen darauf hin, dass Patienten darüber informiert werden müssen, dass die Datenlage aktuell noch sehr begrenzt ist und größere, prospektive und längere Datenerhebungen notwendig sind, um eine solidere Empfehlung abgeben zu können.

Invasives Wachstum des Götterbaums (*Ailanthus altissima*) ist assoziiert mit einer hohen Sensibilisierungsrate bei Atopikern

Nach mehreren Jahrzehnten aktiver Baumpflanzung hat sich in Leipzig ein bemerkenswerter Bestand an gepflanzten und verwilderten *Ailanthus altissima*-Bäumen (Götterbaum) entwickelt. Dieser anspruchslose Laubbaum aus der Familie der *Simaroubaceae* (Bittereschengewächse) kommt aus Nordost- und Zentralchina und wurde Mitte des 18. Jahrhunderts als Zierbaum eingeführt. „Aylanto“ bedeutet „Baum des Himmels“ und bezieht sich auf sein schnelles Wachstum in die Höhe. Das Problem ist: Der Neophyt *A. altissima* enthält allelopathische Chemikalien wie Ailanthon, die das Wachstum anderer Pflanzenarten durch phytotoxische Wirkungen unterdrücken. Sobald sich der Baum etabliert hat, verbreitet er sich aggressiv vegetativ und durch Samen. Die Pollen werden auch über die Luft weiter getragen. Dokumentationen von Allergien im Zusammenhang mit dem Götterbaum gibt es bereits seit 80 Jahren. In China, wo der Baum beheimatet ist, wurden 30% der Pa-

tienten, bei denen ein Verdacht auf allergische Rhinitis bestand, mittels Haut-Prick-Test positiv auf *A. altissima* getestet. In Europa, wo die Pflanze auf dem Vormarsch ist, gibt es allerdings kaum wissenschaftliche Erkenntnisse.

Nun haben deutsche und österreichische Wissenschaftler/-innen untersucht, ob *A. altissima*-Pollen in relevanter Menge in Leipzig nachgewiesen werden können und ob eine Sensibilisierung bei Patienten mit saisonalen Anzeichen und Symptomen ihrer atopischen Erkrankung während der Pollensaison vorliegen. Dafür wählten sie 15 zusammenhängende Raster von je 600 x 600 Meter Größe aus, dokumentierten die Anzahl der Bäume und positionierten in regelmäßigen Abständen Objektträger. Zusätzlich wurde eine Sporen- und Pollenfalle auf dem Dach des Universitätsklinikums Leipzig aufgestellt. Parallel wurden Kinder und Erwachsene aus der Umgebung rekrutiert, die an einer oder mehreren der folgenden Erkrankungen litten: Asthma, saisonale allergische Rhinitis (AR) oder Verschlimmerung der atopischen Dermatitis. Für die Studie konnten 138 Teilnehmende gewonnen werden, davon 69 Kinder und Jugendliche.

Da die Zahl der Bäume bereits seit Jahrzehnten nachgehalten wird, konnte die massive Zunahme von *A. altissima* sehr genau berechnet werden und lag beim 22-fachen im Vergleich zu 1982. Die Pollen wurden 2019 und 2020 von Anfang Juni bis Mitte Juli mit einer maximalen Konzentration von 31 Pollen/m³ (2019) und 21 Pollen/m³ (2020) gemessen. Die Pollenkonzentrationen von *A. altissima* waren in der Nähe der Bäume (0 – 20 Meter) am höchsten und nahmen in einer Entfernung von 10 – 50 Meter ab. Während der Blütezeit wurden auch andere Bioaerosole in ähnlichen und hohen Mengen identifiziert: Pilzsporen (*Alternaria* und *Epicoccum*) sowie Pollen von Kiefern (*Pinus*), Wegerich (*Plantago*), Gräsern (*Poaceae*), Ampfer (*Rumex*), Linde (*Tilia*) und Brennnessel (*Urtica*). Potenziell allergene Gräserpollen konnten von Mitte Mai bis Ende Juli nachgewiesen werden und tra-



ten in der Probe zusammen mit den Spitzenwerten von *A. altissima* auf.

Die IgE-Messungen ergaben bei 42% der Studienteilnehmenden eine Sensibilisierung auf *A. altissima* – ohne signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen oder den Personen, die in der Stadt bzw. im Umland leben. Obwohl die Pollen kreuzreaktive kalziumbindende Proteine und kreuzreaktive Kohlenhydratepitope (CCD) enthalten, wiesen 59% der Patienten keine Sensibilisierung gegen Profilin, Polcalcine und CCDs auf, was auf eine primäre Sensibilisierung gegen spezifische Allergene von *A. altissima* vermuten lässt.

Quelle

Prenzel F, Treudler R, Lipek T, Vom Hove M, Kage P, Kuhs S, Kaiser T, Bastl M, Bumberger J, Genuneit J, Hornick T, Klotz S, Zarnowski J, Boege M, Zebralla V, Simon JC, Dunker S. Invasive Growth of *Ailanthus altissima* Trees is Associated with a High Rate of Sensitization in Atopic Patients. *J Asthma Allergy*. 2022; 15: 1217-1226. DOI 10.2147/JAA.S373177

Fazit

Bislang gab es keine bevölkerungsbezogenen Studien zur Bewertung der Sensibilisierung gegen *Ailanthus altissima*, obwohl seit vielen Jahrzehnten das allergene Potenzial der Pflanze bekannt ist. In der Gruppe der Patienten mit atopischen Erkrankungen wurde bei 42% eine Sensibilisierung gegen *A. altissima* nachgewiesen. Es liegt nahe, dass dies bisher in unseren Breiten übersehen worden ist, da das Allergen einerseits nicht in das europäische Standardrepertoire zum Nachweis von Sensibilisierungen (IgE und oder Hauttest) gehört und andererseits die Blütezeit mit anderen Aeroallergenen wie Gräser-, Baumpollen sowie auch mit der saisonalen Verbreitung von Schimmelpilzsporen zusammenfällt. Der fortschreitende Klimawandel fördert die Ausbreitung des Baumes und damit auch die Zunahme der allergischen Sensibilisierung. Eine weitere Anpflanzung sollte daher vermieden und stattdessen auf die Entwicklung von Bekämpfungsstrategien gesetzt werden.

Epidemiologie und Behandlung von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen in Deutschland

Bei der chronischen Rhinosinusitis (CRS) sind Nasennebenhöhlen und Nasenhöhle entzündet und verursachen durch Nasenobstruktion Gesichtsschmerzen und Nasennebenhöhlenverstopfung. Die beiden wichtigsten klinischen Phänotypen sind CRS mit (CRSwNP) und ohne Nasenpolypen (CRWNP). Rund 4% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung ist von Nasenpolypen betroffen. Unter den CRS-Patienten leiden 25 – 30% unter CRSwNP.

Die verschiedenen therapeutischen Optionen zur Behandlung von CRSwNP zielen darauf ab, die Entzündung der Nasennebenhöhlen zu reduzieren, die Nasenhöhle zu entleeren und das Risiko einer Nasennebenhöhlenreizung zu verringern. Dazu gehören topische intranasale Kortikosteroide (INCS), systemische Kortikosteroide (SCS), Aspirin-Desensibilisierung und die funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie (FESS). Chirurgische Verfahren wirken allerdings nur 18 Monate bis 4 Jahre, mit einem Risiko von 10 – 60% für zusätzliche Operationen aufgrund des Nachwachsens von Nasenpolypen und einem 79%igen Risiko für einen Zeitraum von 12 Jahren.

Es gibt unterschiedliche Schweregrade bei CRSwNP, die ein angepasstes Krankheitsmanagement erfordern: SCS und FESS sind in erster Linie bei schweren Fällen indiziert. Patienten/-innen, die trotz dieser Behandlungen oder INCS weiterhin eine Sekundärtherapie benötigen, gelten als schwierig zu behandeln. Diejenigen mit einer schweren, unkontrollierten Form von CRSwNP könnten Kandidaten für eine Behandlung mit Biologika sein. Die Grundsätze für ein optimal angepasstes Krankheitsmanagement beziehen sich auf umfassende Daten zu Schweregraden und Kategorien der Krankheitsbewältigung.

Daher besteht ein großer Bedarf an bevölkerungsbezogenen Daten über Prävalenz, Inzidenz, klinische Merkmale und medizinische Behandlung von CRSwNP-Patienten. Arbeitsgruppen aus Dresden, Marburg, München und Wismar haben nun in einer Falldatenstudie die Epidemiologie von CRSwNP und schwerer CRSwNP abgeschätzt. Dafür haben sie Daten von etwa 3,4 Millionen Versicherten einer deutschen gesetzlichen Krankenkasse unter anderem zu Diagnosen, Behandlungen und Arzneimittelverordnungen ausgewertet. Das entspricht rund 4,4% der gesetzlich Versicherten in



Deutschland. Es wurden Kriterien aufgestellt, Patienten mit schwerem CRSwNP sowie unzureichender Krankheitskontrolle identifiziert und die Daten auf die Gesamtbevölkerung extrapoliert.

Die Zahlen ergaben, dass CRSwNP bei Männern häufiger vorkommt als bei Frauen. Die höchste Prävalenz lag in der Altersgruppe der 65- bis 80-Jährigen. Außerdem wurde festgestellt, dass Asthma (23,84%) und allergische Rhinitis (24,15%) die am häufigsten gemeldeten Begleit-

erkrankungen waren. Eine schwere CRSwNP mit unzureichender Krankheitskontrolle wiesen 0,02% der Patienten/-innen auf, was rund 11.000 Fällen der gesetzlich Krankenversicherten und knapp 13.000 in der Gesamtbevölkerung Deutschlands entspricht.

Ihre erste Verschreibung erhielten rund 46% der Patienten/-innen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Bei CRSwNP-Patienten war INCS das Mittel der Wahl, der Anteil der Patienten/-innen, denen SCS verschrieben wurde, lag rund 31% darunter. Umgekehrt erhielten von den Patienten/-innen mit schwerer CRSwNP und unzureichender Krankheitskontrolle rund 73% eine SCS-Behandlung. Zudem bekamen knapp 20% der CRSwNP-Patienten/-innen innerhalb von etwa 2 Jahren nach ihrer ersten Diagnose eine FESS.

Fazit

Dies ist die erste epidemiologische Studie in Deutschland, die CRSwNP-Patienten/-innen und die Behandlung in einer Untergruppe von Patienten/-innen mit schwerer CRSwNP und unzureichender Krankheitskontrolle untersucht hat. Rund 200 von einer Million Menschen betrifft dies in Deutschland. Intranasale Kortikosteroide sind für die meisten CRSwNP-Patienten/-innen die Behandlung der ersten Wahl. Bei Patienten mit schwerer CRSwNP werden jedoch häufiger systemische Kortikosteroide verordnet, deren Langzeiteffekte weiter untersucht werden sollten, insbesondere wenn trotz der Behandlung keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht werden kann.

Quelle

Starry A, Hardtstock F, Wilke T, Weihsing J, Ultsch B, Wernitz M, Renninger M, Maywald U, Pfaar O. Epidemiology and treatment of patients with Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Germany-A claims data study. *Allergy*. 2022; 77: 2725-2736. DOI 10.1111/all.15301.

Gastrointestinale nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien



Imke Reese, München



Margitta Worm, Berlin

Die Diagnostik und Therapie von Nahrungsmittelallergien erfordert umfangreiches allergologisches Wissen. Dreh- und Angelpunkt ist die Anamnese einschließlich einer umfassenden Ernährungsanamnese. Ergibt sich aus der Anamnese ein spezifischer Verdacht, wird diesem in Form von allergologischen Untersuchungen, zum Beispiel Nachweis einer Sensibilisierung mittels Haut- oder IgE-Test, nachgegangen. Denn der Nachweis von spezifischem IgE gegen das verdächtige Nahrungsmittel kann den Verdacht erhärten. Bei einer allergiefokussierten Anamnese ist die Wahrscheinlichkeit für richtig positive Befunde hoch. Dahingegen führen Untersuchungen ohne spezifischen Verdacht zum Nachweis von Sensibilisierungen, deren klinische Relevanz durch gezieltes Nachfragen und ggf. durch einen oralen Provokationstest ermittelt werden muss.

Eine weitaus größere Herausforderung stellt die Diagnostik und Therapie von nicht IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien dar, denen dieses Themenheft gewidmet ist. Bei dieser Form der Nahrungsmittelallergie kommt der Anamnese eine noch zentrale Bedeutung zu. Durch Ernährungs- und Symptomprotokolle sollen anamnestische Angaben auf ihre Relevanz geprüft werden. Die Herausforderung, einen konkreten Verdacht ohne Nachweis einer Sensibilisierung zu untermauern, wird zusätzlich dadurch erschwert, dass nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien in der Regel ausschließlich gastrointestinale Symptome hervorrufen und die Beschwerden schwieriger zu objektivieren sind. Dies führt dazu, dass

einerseits Diagnosen nicht selten deutlich zeitverzögert – oder gar nicht – gestellt werden, oder auf der anderen Seite eine nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie vorschnell „diagnostiziert“ und entsprechend therapiert wird – mit weitreichenden Konsequenzen für die Betroffenen.

In der vorliegenden Ausgabe werden drei typische nicht IgE-vermittelte Krankheitsbilder dargestellt. Rosan Meyer, Erstautorin des entsprechenden Positionspapiers der europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI), beschreibt in ihrem Artikel nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien bei gestillten Säuglingen. Der Artikel wurde als Originalversion in englischer Sprache eingereicht und für diese Ausgabe der Allergologie ins Deutsche übersetzt.

Sunhild Gernert, Antje Finger und Lars Lange aus Bonn stellen in ihrem Manuskript zu FPIES (food induced enterocolitis syndrome) die Daten der deutschen Multicenterstudie im Vergleich zu weltweiten Daten vor und unterstützen damit nicht nur, das Krankheitsbild in Deutschland noch bekannter zu machen, sondern fördern die Umsetzung, einer patientengerechten Vorgehensweise in Deutschland zu entwickeln.

Die eosinophile Ösophagitis (EoE), die häufigste nicht IgE vermittelte gastrointestinale Entzündung, wird in drei Artikeln aufgegriffen:

Andreas Busch stellt die Diagnostik und Therapie der Erkrankung aus medizinischer Sicht dar und gibt einen praxisrelevanten Einblick in die komplexe Diagnostik und

Therapie dieses Krankheitsbildes. Auch wir als Herausgeberinnen haben diesem Krankheitsbild zwei Artikel gewidmet: Einerseits werden die gängigen diätetischen Optionen mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen beleuchtet. Dadurch wird deutlich, dass es nur eine gemeinsame Entscheidung bzgl. des therapeutischen Vorgehens mit allen Beteiligten geben kann (Imke Reese). Zum anderen wird ein Ausblick auf zukünftige Therapiemöglichkeiten dieser chronischen Erkrankung mit Biologika gegeben, die zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bei Betroffenen führen kann (Margitta Worm und Koautoren).

Wir wünschen Ihnen eine spannende Lektüre!

Imke Reese und Margitta Worm

Übersicht

Review

© 2022 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0344-5062

Nicht-IgE vermittelte Nahrungsmittelallergien bei gestillten Kindern – eine klinische Herausforderung

Rosan Meyer^{1,2,3} Und Imke Reese⁴

¹Department Medicine, Imperial College London, London, ²Department Nutrition and Dietetics, Winchester University, Winchester, Great Britain, ³Faculty of Medicine, KU Leuven, Belgium, ⁴Ernährungsberatung und -therapie mit Schwerpunkt Allergologie, Munich, Germany

Schlüsselwörter

Nicht-IgE vermittelte Allergien – gestillte Säuglinge – diätetische Elimination – Diagnose

Key words

non-IgE-mediated allergies – breast-fed infants – dietary elimination – diagnosis

Nicht-IgE vermittelte Nahrungsmittelallergien bei gestillten Kindern – eine klinische Herausforderung

Die Prävalenz bei nicht-Immunglobulin E (IgE)-vermittelten Nahrungsmittelallergien ist mit Ausnahme der Kuhmilchallergie nur unzureichend bekannt, wobei die auf Provokationsdaten basierende Inzidenz zwischen 0,13 und 0,72% liegt. Die Manifestation und die Ausprägung von nicht-IgE vermittelten Allergien bei ausschließlich gestillten Säuglingen ist sehr umstritten. Das Dilemma, das sich daraus für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Eltern ergibt, ist einerseits eine möglicherweise ungerechtfertigte Meidung von Lebensmitteln mit einem daraus resultierenden Gesundheitsrisiko für die stillende Mutter und andererseits die mangelnde Anerkennung eines Nahrungsmittelallergens als Verursacher nicht-IgE vermittelter Symptome bei gestillten Säuglingen. Die aktuellen internationalen Leitlinien empfehlen ausschließliches Stillen im Idealfall bis zum Alter um den 6. Lebensmonat – und zwar auch bei Säuglingen mit Nahrungsmittelallergien. Diese Übersichtsarbeit hat das Ziel, nicht-IgE vermittelte Nahrungsmittelallergien bei gestillten Säuglingen anhand eines evidenzbasierten Ansatzes zu bewerten und Ärzten, die mit diesen Patienten arbeiten, eine praktische Herangehensweise aufzuzeigen.

Non-IgE-mediated food allergies in breastfed children: A clinical challenge

The prevalence of non-immunoglobulin E (IgE) mediated food allergy is poorly established outside of cow's milk allergy, with a challenge-proven adjusted incidence ranging between 0.13 and 0.72%. The presence and presentation of non-IgE-mediated allergy in exclusively breastfed infants is highly debated. The dilemma this poses for healthcare professionals and parents, is on the one hand the unwarranted elimination and therefore health risk to the breastfeeding mother and on the other hand under-recognition of a food allergen being a culprit in the non-IgE mediated symptoms of breastfed infants. Current international guidelines recommend exclusive breastfeeding ideally until ~ 6 months of age and the German guidelines 4 – 6 months. It is also acknowledged that breastfeeding should be promoted also within the population of food-allergic infants. This review paper aims to assess non-IgE mediated food allergies in breastfed infants using an evidence-based approach and provides clinicians working with these patients with practical guidance.

Erstpublikation in
Allergologie select,
mit freundlicher
Genehmigung der
Autoren

Meyer R. Non-IgE-mediated
food allergies in breastfed
children: A clinical challenge.
Allergologie select.
2022; 45: 725-733.
DOI 10.5414/ALX02364E

citation

Manuskripteingang: 30.08.2022; akzeptiert in überarbeiteter Form: 05.09.2022

Korrespondenzadresse: Rosan Meyer (RD, MSc Nutrition, PhD), Abt. Medizin
Imperial College London,
r.meyer@imperial.ac.uk



Obwohl auch nicht-IgE vermittelte Reaktionen für Soja, Weizen und Ei beschrieben sind, gibt es fast nur Daten für die Kuhmilchallergie

Einführung

Die Prävalenz nicht Immunglobulin E (IgE)-vermittelter Nahrungsmittelallergien ist mit Ausnahme der Kuhmilchallergie (KMA) kaum bekannt. Die EuroPrevall-Studie, die sich auf über 12.000 Säuglinge aus verschiedenen europäischen Ländern stützt, ergab eine auf Provokationsdaten basierende Inzidenz zwischen 0,13 und 0,72% [1]. In Großbritannien war die nicht-IgE vermittelte KMA häufiger als die IgE vermittelte KMA, wohingegen aus Island, Spanien, Griechenland und Litauen keine nicht-IgE vermittelte KMA gemeldet wurden [1]. Dies verdeutlicht ein wichtiges Problem bei den derzeitigen Prävalenzdaten zu nicht IgE vermittelten Allergien: Sie sind schwer zu diagnostizieren und werden oft nur unzureichend erkannt [2].

Es gibt nur wenige Daten zu nicht-IgE vermittelte Allergien, die andere häufige Allergene bei Kindern betreffen (zum Beispiel Soja, Weizen, Ei). Obwohl dies sowohl in Beobachtungsstudien als auch von Klinikern aus dem Bereich der Nahrungsmittelallergie berichtet wird, beruht die Eliminierung dieser Lebensmittelallergene häufig auf Erfahrung und nicht auf klinischer Forschung [3].

Das Vorhandensein von Nahrungsmittelallergien bei ausschließlich gestillten Säuglingen ist nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema. Die am häufigsten zitierte Studie zu gestillten Säuglingen ist die zur KMA von Høst und Mitarbeitern [4] aus dem Jahre 1988. In dieser Studie wurde gezeigt, dass 0,5 der 2,2% Kinder mit IgE vermittelter KMA ausschließlich gestillt waren [4]. Allerdings handelt es sich hierbei um Daten zu IgE vermittelten und nicht zu nicht-IgE vermittelte Allergien. Trotzdem zeigt die Studie, dass Reaktionen bei gestillten Säuglingen auftreten können. Aktuelle Leitlinien [5, 6, 7] empfehlen ausschließliches Stillen im Idealfall bis zum Alter um den 6. Lebensmonat [8], wobei die deutschen Leitlinien einen Zeitraum von 4 – 6 Monaten vorschlagen, und weisen darauf hin, dass das Stillen auch in der Gruppe der Säuglinge mit Nahrungsmittelallergien gefördert werden sollte. Dieser Beitrag soll einen evidenzbasierten Überblick über die Diagnose und Behandlung von nicht-IgE vermittelten Nahrungsmittelallergien bei gestillten Säuglingen geben.

Können Nahrungsmittelallergene über die Muttermilch zu Symptomen führen?

Im Mittelpunkt der Debatte zu nicht-IgE vermittelte Allergien bei gestillten Säuglingen steht die Frage, ob mütterlicherseits aufgenommene Nahrungsmittelallergene zu Symptomen führen können. In einer kürzlich durchgeführten Übersichtsarbeit wurden 27 Studien zur Bewertung von Kuhmilchproteinen in der Muttermilch gefunden, die Daten über die Art der Probenahme, den Zeitpunkt der Probenahme, das Stillstadium, den mütterlichen Allergiestatus und vor allem über die Auswirkungen auf den Säugling enthielten [9]. In dieser Veröffentlichung wurde festgestellt, dass β -Lactoglobulin, ein Kuhmilchprotein, in Muttermilch in ähnlichen Mengen vorhanden ist, wie sie zuvor von Høst & Halken veröffentlicht wurden (Bereich zwischen 0,9 und 150 $\mu\text{g/L}$) [9, 10]. Interessanterweise stellten die Autoren fest, dass in einigen Muttermilchproben β -Lactoglobulin noch bis zu 7 – 10 Tagen nach Beenden des Kuhmilchkonsums nachgewiesen werden konnte [9]. In dieser Übersichtsarbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen β -Lactoglobulinwerten in der Muttermilch und klinischen Symptomen wie Durchfall, Erbrechen, Koliken oder Ekzemen festgestellt, die allesamt typische nicht-IgE vermittelte Symptome darstellen [11, 12]. Darüber hinaus wurde in einer weiteren Studie festgestellt, dass die meisten Säuglinge mit KMA auf eine Provokation mit Kuhmilch über die Muttermilch mit dem Auftreten von Ekzemen und teilweise auch mit Durchfall, Bauchschmerzen und Aufstoßen reagierten. Die entsprechenden β -Lactoglobulin-Konzentrationen lagen zwischen 0,01 und 11,54 ng/ml [13].

Dennoch beweist die Korrelation zwischen klinischen Manifestationen und β -Lactoglobulin keine Kausalität. Diese Kritik wurde von Munblit und Mitarbeitern [14] im Jahr 2020 thematisiert, die auf der Grundlage einer theoretischen Berechnung annahmen, dass nur eine von 600 Muttermilchproben genügend β -Lactoglobulin enthalten würde, um bei 1% der empfindlichsten Patienten mit KMA eine Reaktion auszulösen. Auch in der Veröffentlichung von Franco und Mitarbeiter [9] wurde dieser Kritikpunkt an-

Nicht-IgE vermittelte Reaktionen bei gestillten Säuglingen könnten auf bovines β -Lactoglobulin zurückzuführen sein

geführt, wobei nur wenige Proben aus drei Studien einen Gehalt an β -Lactoglobulin über der auslösenden Dosis für 1% der allergischen Personen (Eliciting Dose for 1% (ED01)) erreichten und die Proben in keinem Fall β -Lactoglobulin in Konzentrationen über der auslösenden Dosis für 5% der allergischen Personen (ED05) enthielten [12, 15, 16]. Auf Basis dieser Daten wurde die Wahrscheinlichkeit, dass eine ausreichende Menge an β -Lactoglobulin in der Muttermilch vorhanden ist, um eine allergische Reaktion auszulösen, auf 1 : 2.893 geschätzt [9].

Allerdings gibt es mehrere Probleme mit den oben genannten theoretischen Berechnungen. Das erste und offensichtlichste ist, dass die ED01 und ED05 auf einer IgE vermittelten Allergie beruhen. Darüber hinaus wurden die Testmethode, die mütterliche Atopie und die Pathophysiologie nicht-IgE vermittelter Allergien bei der Berechnung potenzieller Reaktionen auf Kuhmilchprotein in der Muttermilch nicht berücksichtigt. Studien haben gezeigt, dass sich die Milch von allergischen Müttern deutlich von der von nicht allergischen Müttern unterscheidet. Dies schließt auch den Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren ein [17], die auf die Darmmikrobiota des Säuglings Einfluss nehmen. Außerdem waren Proteaseinhibitoren und Apolipoproteine in der Muttermilch von allergischen Müttern in wesentlich höheren Konzentrationen vorhanden als bei nicht allergischen Müttern. Es wird vermutet, dass diese Proteine sowohl mit Allergien als auch mit Asthma in Verbindung stehen [18]. Auch die Konzentrationen von β -Lactoglobulin liegen in der Muttermilch von allergischen Müttern höher [19]. Es gibt die Überlegung, dass sich der mütterliche Allergiestatus auf die Verdauung und Absorption im Darm, der möglicherweise eine erhöhte Permeabilität aufweist, auswirkt, was in Folge den höheren Gehalt an β -Lactoglobulin erklären könnte [9]. Unterschiede in der Zusammensetzung der Muttermilch bei atopischen und nicht atopischen Müttern wurden ebenfalls dokumentiert, was sich ebenfalls auf die Reaktion des Säuglings auswirken kann [12, 16, 20]. Schließlich haben die Autoren des jüngsten Scoping Reviews darauf hingewiesen, dass die quantitative Bewertung von β -Lactoglobulin in Humanmilch mittels ELISA zu irreführenden Interpretationen führen könnte. Die Widersprüchlichkeit der mit immunchemischen Methoden erzielten Ergeb-

nisse wurde in Studien gezeigt, in denen Proben, die im ELISA positiv auf β -Lactoglobulin reagierten, nicht durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie (HPLC-MS) bestätigt wurden [21]. Franco und Mitarbeiter [9] schlagen daher vor, eine neue analytische Herangehensweise für den Nachweis von Lebensmittelallergenen in Humanmilch in Betracht zu ziehen, die von intakten Proteinen bis zu verdauten Peptidfragmenten reicht.

Alle oben genannten Studien befassen sich mit dem Vorhandensein von bovinem β -Lactoglobulin in der Muttermilch und dessen Potenzial, Reaktionen im Rahmen einer nicht-IgE vermittelten KMA auszulösen. Doch auch andere Allergene wie Soja, Weizen und Ei wurden in der Muttermilch nachgewiesen und haben daher ebenfalls das Potenzial, nicht-IgE vermittelte allergische Reaktionen auszulösen. Allerdings ist die Datenlage, die dies belegen könnte, spärlich und die Erkenntnisse beruhen hauptsächlich auf klinischen Erfahrungen [22, 23].

Diagnose

Die Diagnose einer nicht-IgE vermittelten Allergie bei gestillten Säuglingen wird zusätzlich dadurch erschwert, dass sich viele der Symptome (zum Beispiel Durchfall, Verstopfung, Aufstoßen, kolikartige Schmerzen) mit pädiatrischen funktionellen gastrointestinalen Störungen (FGID) und anderen häufig auftretenden Kinderkrankheiten überschneiden. Vandenplas und Mitarbeiter [24] führten eine weltweite Bewertung von FGID durch und stellten fest, dass 29% der Säuglinge an Regurgitation und 18 bzw. 9% an Verstopfung oder Durchfall litten. Das Risiko einer Überdiagnose von nicht-IgE vermittelter KMA auf der Grundlage häufig verwendeter Leitlinien, die diese verbreiteten Symptome einschließen, wurde in zwei neueren Veröffentlichungen dokumentiert [14, 25]. In keiner dieser Veröffentlichungen wurde jedoch berücksichtigt, dass alle Leitlinien die Anwendung von Symptomen nur mit einer auf Allergien ausgerichteten Anamnese vorschlagen. Diese umfasst eine Ernährungsanamnese (einschließlich einer Beurteilung der mütterlichen Ernährung) und betrachtet diese im Zusammenhang mit den auftreten-

Es gibt keine Biomarker für die Diagnose des gesamten Spektrums an nicht-IgE vermittelten Allergien

den Symptomen, der Wachstumsbeurteilung des Säuglings, der Erwägung anderer Diagnosen und Allergietests (wo angemessen). Zwar stellt die Überdiagnose ein Risiko dar, andererseits ist es wichtig, sich bewusst zu machen, dass es auch zu Unterdiagnosen und Verzögerungen bei der Diagnose kommen kann [1, 26]. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass der diagnostische Prozess für eine nicht-IgE vermittelte Allergie mit einer auf die Allergie ausgerichteten Anamnese und dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen beginnt (Tab. 1).

Derzeit gibt es keine empfohlenen Biomarker für die Diagnose des gesamten Spektrums an nicht-IgE vermittelten Allergien, die auch beim gestillten Säugling mit verzögert einsetzenden Symptomen auftreten können. In einigen Studien wurde ein Epikutantest mit Nahrungsmittelallergenen (Pflastertest, Atopie-Patch-Test) vorgeschlagen, um eine „verzögerte Sensibilisierung“ festzustellen [29]. Diese Tests haben jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt [30, 31, 32]. Zusätzlich wurden Fehler bei der Durchführung des Pflastertests und der Verwendung von Lösungen von Gonzalez und Mitarbeitern [33] in einer Studie von 2018 zur nicht-IgE vermittelten KMA hervorgehoben. Aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit des Pflastertests empfehlen internationale Leitlinien den Pflastertest nicht als Routinetest für die Diagnose von nicht-IgE vermittelten Allergien [5, 34].

IgG- und IgG4-Tests wurden ebenfalls vorgeschlagen, um die Diagnose einer nicht-IgE vermittelten Allergie zu stützen, aber diese Tests haben nur eine geringe klinische Validität, ihre Verwendung wird in der klinischen Routinepraxis nicht empfohlen [35] ebenso wie Tests zur gastrointestinalen Permeabilität und mukosalen Entzündungsmarkern [36, 37]. Bei gestillten Säuglingen mit FPIAP ist Blut im Stuhl ein Kardinalsymptom, allerdings hat sich auch der Test auf okkultes Blut im Stuhl als unspezifisch und unzuverlässig erwiesen, sowohl was die Diagnose als auch die Behebung der Symptome bei nicht-IgE vermittelten Allergien betrifft [38].

Während das Fehlen von spezifischem IgE ein zu erwartendes Merkmal nicht-IgE vermittelter Nahrungsmittelallergien ist, können bei einigen Kindern überlappende Erkrankungen und allergische Komorbiditäten auftreten, die mit einer IgE-Sensibilisierung (zum Beispiel atopische Dermatitis)

einhergehen [39, 40]. Dies wurde bei FPIES, EoE und anderen anerkannten, nicht-IgE vermittelten Erkrankungen berichtet, bei denen Symptome einer atopischen Dermatitis, einer koexistierenden IgE vermittelten Allergie und einer IgE vermittelten Inhalationsallergie festgestellt wurden [40, 41]. Eine auf Allergien ausgerichtete Anamnese sollte darüber entscheiden, ob und welche Allergietests (IgE/Hauttest) durchgeführt werden sollten [39, 40]. Die Interpretation der Ergebnisse muss jedoch sorgfältig abgewogen werden und kann anschließende orale Provokationen erfordern.

Schließlich wird in der Forschung häufig über die Endoskopie berichtet, wenn es um die Diagnose verschiedener nicht-IgE vermittelter allergischer Erkrankungen geht, einschließlich der EoE, bei der sie ein wesentliches diagnostisches Instrument darstellt. Da dieses Verfahren bei Kleinkindern technisch schwierig sein kann und eine Vollnarkose erfordert, wird in dem EAACI-Positionspapier empfohlen, die Endoskopie nur dann durchzuführen, wenn ein starker Verdacht auf eine andere Diagnose oder anhaltende Symptome besteht [27].

Ernährungstherapie

Die diätetische Eliminierung der auslösenden Allergene durch die Mutter ist nach wie vor die Säule der Ernährungstherapie bei nicht-IgE vermittelten Allergien eines gestillten Säuglings. Das am häufigsten berichtete Allergen ist Kuhmilch, aber es wurden auch nicht-IgE vermittelte Allergien bei gestillten Säuglingen gegenüber Soja, Ei und Weizen beschrieben [42, 43]. Alle diese Allergene tragen in erheblichem Maße zur mütterlichen Ernährung bei und haben das Potenzial, den Ernährungszustand der stillenden Mutter negativ zu beeinflussen [44] wie auch den Mikronährstoffgehalt der Muttermilch [45, 46]. Daher ist es wichtig, unnötige Eliminationsdiäten zu vermeiden bzw. Mutter und Kind durch Nährstoffoptimierung und gezielte Mikronährstoffergänzungen (zum Beispiel Vitamin D) – wenn erforderlich – zu unterstützen.

Die Dauer einer diagnostischen Eliminationsdiät bei nicht-IgE vermittelten Nahrungsmittelallergien variiert je nach Leitli-

Tab. 1. Nicht-IgE vermittelte allergische Erkrankungen, Symptome und Differenzialdiagnosen (entnommen aus dem European Academy for Allergy and Clinical Immunology Positionspapier zur Diagnose und zum Management von nicht-IgE vermittelten Allergien bei gestillten Säuglingen) [27].

Nicht-IgE vermittelte Nahrungsmittelallergie	Kardinalsymptom	Zusätzliche Symptome	Differenzialdiagnosen
Nahrungsprotein-induziertes Enterokolitis-Syndrom [28] (FPIES: food protein induced enterocolitis syndrome)	Akutes FPIES: Erbrechen 1 – 4 Stunden nach Verzehr Chronische FPIES: intermittierendes, aber zunehmendes Erbrechen und Durchfall	Akutes FPIES: Blässe, Lethargie, Hypovolämie, Hypotonie, Diarrhöe Chronische FPIES: Wachstumsverzögerung	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Sepsis, angeborene Stoffwechselstörungen, Pylorusstenose, Malrotation, Intussuszeption, Gastroenteritis mit Erbrechen
Lebensmittelprotein-induzierte allergische Proktokolitis (FPIAP: food protein induced allergic proctocolitis)	Blut im Stuhl	Gelegentlicher weicher/flüssiger Stuhl, Schleim im Stuhl, schmerzhafte Blähungen, anale Exkoration	Gastrointestinale Infektionen, Fissuren, Infantiler Polyp, nekrotisierende Enterokolitis, Meckel'sches Divertikel, Intussuszeption, entzündliche Darmerkrankung im Kindesalter (selten)
Eosinophile Ösophagitis (EoE)	Intermittierendes Erbrechen, Bauchbeschwerden, Schwierigkeiten beim Füttern	Wachstumsverzögerung	Gastroösophagealer Reflux im Säuglingsalter, entzündliche Darmerkrankungen im Kindesalter
Durch Nahrungseiweiß verursachte Verstopfung	Schmerzhafter Stuhlgang mit weichen Stühlen	Fäkale Impaktion, Blähungen, Unterleibschmerzen	Normaler schmerzhafter Stuhlabgang im Säuglingsalter, idiopathische Verstopfung, Morbus Hirschsprung
Nahrungsprotein-induzierter gastroösophagealer Reflux	Intermittierendes schmerzhaftes Erbrechen/Regurgitation	Wachstumsverzögerung, Schwierigkeiten bei der Fütterung, (krampfartiges) Überstrecken	Gastroösophagealer Reflux im Säuglingsalter, akute Gastroenteritis, Lebensmittelvergiftung
Nahrungsprotein-induzierte Enteropathie (FPE)	Gedeihstörung, Diarrhöe	Schleim und Blähungen, Bauchschmerzen, Wachstumsverzögerung, Hypoalbuminämie	Sepsis, angeborene Disaccharid-Malabsorption, Stoffwechselstörungen, chronische Nierenerkrankungen, Vernachlässigung, sekundäre Laktoseintoleranz, chronische FPIES, Autoimmun-enteropathien, Epitheldysplasie-Syndrome, zystische Fibrose, Immundefekte und/oder chronische Infektionen, Zöliakie

nie, liegt aber in der Regel zwischen 2 und 4 Wochen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass zirkulierendes β -Lactoglobulin noch bis zu 7 – 10 Tagen nach der Weglassen von Milchprodukten nachgewiesen werden kann [9]. Lozinsky und Mitarbeiter [41] haben zeigen können, dass sich die Symptome bei der Mehrheit der Kinder mit nicht-IgE vermittelter Allergie innerhalb von 4 Wochen verbesserten; die Daten basierten jedoch hauptsächlich auf nicht gestillten Kindern. Alle Leitlinien empfehlen die Wiedereinführung oder Provokation zur Bestätigung und Bewertung einer Toleranz [5, 34]. Außerhalb des FPIES (für das Leitlinien zur Provokation existieren) [47] gibt es so gut wie keine Daten zur Wiedereinführung/Provokation, um nicht-IgE vermittelte Allergien zu bestätigen. Bei gestillten Säuglingen mit nicht-IgE vermittelten Allergien stellt sich

zusätzlich die Frage, ob die Wiedereinführung über die Ernährung der Mutter oder durch die Beikost direkt erfolgen sollte. Die EAACI-Leitlinien schlagen daher vor, dass diese Entscheidung in erster Linie davon abhängen sollte, ob das Kind noch ausschließlich gestillt wird oder ob bereits Beikost/Formulanahrung eingeführt wurde [27]. Bei Säuglingen, die bereits Beikost und/oder hypoallergene Säuglingsnahrung bekommen, führt eine direkte Wiedereinführung (durch Standard-Säuglingsnahrung oder -Lebensmittel) wahrscheinlich zu einem eindeutigerem Ergebnis und zu einer schnelleren Ausweitung tolerierter Nahrungsmittel. Die Einführung über die mütterliche Ernährung hingegen kann länger dauern und bestätigt nur eine Toleranz gegenüber geringen Mengen an β -Lactoglobulin, nicht aber gegen-

Box 1. Eckpunkte für die Diagnose und Behandlung nicht-IgE vermittelter Allergien bei gestillten Säuglingen.

- Eine allergiefokussierte Anamnese ist der Eckpfeiler der Diagnose einer nicht-IgE vermittelten Allergie bei gestillten Säuglingen.
- Die meisten Forschungsarbeiten wurden zu Kuhmilch als häufigem auslösenden Lebensmittel veröffentlicht, aber auch Ei, Soja und Weizen müssen ggf. in Betracht gezogen werden.
- Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Bestätigung der Diagnose eine 2- bis 4-wöchige mütterliche Eliminationsdiät (mit Besserung der Symptome), gefolgt von der Wiedereinführung des auslösenden Allergens (mit Verschlechterung der Symptome).
- Für nicht-IgE vermittelte Allergien gibt es keine empfohlenen Biomarker, es sei denn, es liegen zusätzlich Symptome einer IgE vermittelten Allergie vor.
- Eine ungerechtfertigte Auslassdiät sollte vermieden werden, da dies das Ernährungsrisiko für Mutter und Kind erhöht.
- Eine gezielte Mikronährstoffergänzung sollte nach diätetischer Prüfung erfolgen.
- Es gibt keine klaren Leitlinien für die Wiedereinführung von Nahrungsmittelallergenen bei gestillten Säuglingen, abgesehen von den Daten zur Milchleiter und den Leitlinien für das FPIES.

Es gibt keine einheitlichen Leitlinien zur Wiedereinführung verdächtig-er Trigger

über Kuhmilch und ihren Derivaten in normal verzehrten Mengen.

In den aktualisierten iMAP-Leitlinien zu nicht-IgE vermittelten Allergien wird empfohlen, bei ausschließlich gestillten Kindern Kuhmilchprodukte in der zuvor konsumierten Menge über einen Zeitraum von einer Woche wieder in die Ernährung der Mutter aufzunehmen [48]. Diese Empfehlung basiert auf Daten von Järvinen und Mitarbeiter [13] aus einer Kohorte gestillter Säuglinge mit durch Provokation nachgewiesener nicht-IgE vermittelter Kuhmilchallergie. In dieser Kohorte reagierten 16/17 Säuglinge innerhalb von durchschnittlich 21 Stunden (2 – 80 Stunden) nach der Wiedereinführung von Kuhmilch in die Ernährung der stillenden Mutter. Obwohl bekannt ist, dass auch andere Allergene (zum Beispiel Ei, Soja, Weizen) über die Muttermilch übertragen werden [22, 49], gibt es keine Studien zur Wiedereinführung, um Lebensmittelallergien gegen diese Nahrungsmittel bei gestillten Säuglingen zu bestätigen. Das führt dazu, dass die Vorgehensweise sich stark an den örtlichen Gegebenheiten orientiert und daher variiert.

Für gestillte Säuglinge mit nicht-IgE vermittelten Allergien, die bereits feste Nahrung zu sich nehmen, gibt es ebenfalls nur sehr wenige Daten. Die iMAP-Leitlinien enthalten eine konsensbasierte Anleitung zur schrittweisen Einführung von Milch und milchhaltigen Produkten, die so genannte „Milchleiter“. Zur Erstellung dieser Milchleiter wurde die Erkenntnis genutzt, dass Erhitzen und Fermentation die Allergenität von Kuhmilch verringern können [50, 51, 52]. Der Ansatz der schrittweisen Wiedereinführung gewinnt zunehmend an Popularität und ist offenbar sicher [53]. Allerdings gibt

es bisher keine Daten über die Wirksamkeit, und es besteht ein Bedarf zur Standardisierung [54]. Für andere Allergene (zum Beispiel Ei, Soja, Weizen) gibt es nur eine Studie von Meyer und Mitarbeitern [55], die die Wiedereinführung mit Hilfe eines Stufenplans beschreibt. Obwohl diese Studie eine gewisse Hilfestellung bietet, ist sie stark von den örtlichen Gegebenheiten beeinflusst.

Schlussfolgerung

Nicht-IgE vermittelte Allergien bei gestillten Säuglingen stellen nach wie vor eine komplexe Diagnose dar, die einer sorgfältigen klinischen Prüfung bedarf. Dabei muss sowohl die Möglichkeit einer Über- als auch zu einer Unterdiagnose, aber insbesondere das Ernährungsrisiko für die Mutter, wenn ungerechtfertigte Eliminationsdiäten eingesetzt werden, berücksichtigt werden.

Box 1 fasst die in dieser Veröffentlichung enthaltenen wichtigen Eckpunkte für die tägliche klinische Praxis für alle in diesem Bereich Tätigen zusammen.

Interessenkonflikt

Akademische Vorträge für Danone/Nutricia, Mead Johnson, Nestle und Abbott. Beratertätigkeit für Else Nutrition und Mitglied des CoMISS-Ausschusses für Nestle Health Science.

Literatur

- [1] Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siebert S, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Fiocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir ST, Clausen M, Stańczyk-Przytucka A, Zeman K, Mills EN, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – Euro-Prevall birth cohort. *Allergy*. 2015; 70: 963-972.
- [2] Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE, Beyer K, Grabenhenrich L, Keil T, Sprickelman AB, Roberts G. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. *Allergy*. 2015; 70: 1679-1680.
- [3] Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28: 6-17.
- [4] Høst A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77: 663-670.
- [5] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69: 1008-1025.
- [6] Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzmán MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Rancé F, Sampson H, Stein A, et al; World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 (Suppl 21): 1-125.
- [7] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG, Vandenplas Y; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55: 221-229.
- [8] World Health, O. 1-25 (Regional Office for Europe Nutrition and Food Security, Geneva, 2001).
- [9] Franco C, Fente C, Sánchez C, Lamas A, Cepeda A, Leis R, Regal P. Cow's Milk Antigens Content in Human Milk: A Scoping Review. *Foods*. 2022; 11: 1783.
- [10] 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.
- [11] Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 18-21.
- [12] Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B. Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand*. 1986; 75: 702-707.
- [13] Järvinen KM, Mäkinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999; 135: 506-512.
- [14] Munblit D, Perkin MR, Palmer DJ, Allen KJ, Boyle RJ. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy. *JAMA Pediatr*. 2020; 174: 599-608.
- [15] Monti JC, Mermoud AF, Jollès P. Anti-bovine beta-lactoglobulin antibodies react with a human lactoferrin fragment and bovine beta-lactoglobulin present in human milk. *Experientia*. 1989; 45: 178-180.
- [16] Høst A, Husby S, Hansen LG, Osterballe O. Bovine beta-lactoglobulin in human milk from atopic and non-atopic mothers. Relationship to maternal intake of homogenized and unhomogenized milk. *Clin Exp Allergy*. 1990; 20: 383-387.
- [17] Stinson LF, Gay MCL, Koleva PT, Eggesbø M, Johnson CC, Wegienka G, du Toit E, Shimojo N, Munblit D, Campbell DE, Prescott SL, Geddes DT, Kozyskyj AL. Human Milk From Atopic Mothers Has Lower Levels of Short Chain Fatty Acids. *Front Immunol*. 2020; 11: 1427.
- [18] Hettinga KA, Reina FM, Boeren S, Zhang L, Koppelman GH, Postma DS, Vervoort JJ, Wijga AH. Difference in the breast milk proteome between allergic and non-allergic mothers. *PLoS One*. 2015; 10: e0122234.
- [19] Dekker PM, Boeren S, Wijga AH, Koppelman GH, Vervoort JJM, Hettinga KA. Maternal Allergy and the Presence of Nonhuman Proteinaceous Molecules in Human Milk. *Nutrients*. 2020; 12: 1169.
- [20] Matangkasombut P, Padungpak S, Thaloengsok S, Kamchaisatian W, Sasisakulporn C, Jotikasthira W, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. Detection of β-lactoglobulin in human breast-milk 7 days after cow milk ingestion. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37: 199-203.
- [21] Pastor-Vargas C, Maroto AS, Díaz-Perales A, Villaba M, Casillas Díaz N, Vivanco F, Cuesta-Herranz J. Sensitive detection of major food allergens in breast milk: first gateway for allergenic contact during breastfeeding. *Allergy*. 2015; 70: 1024-1027.
- [22] Franke AA, Halm BM, Custer LJ, Tatsumura Y, Hebshi S. Isoflavones in breastfed infants after mothers consume soy. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 406-413.
- [23] Cant A, Marsden RA, Kilshaw PJ. Egg and cows' milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291: 932-935.
- [24] Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, Harb T, Hegar B, Lifschitz C, Ludwig T, Miqdady M, de Moraes MB, Osatakul S, Salvatore S, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Thapar N. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61: 531-537.
- [25] Vincent R, MacNeill SJ, Marrs T, Craven J, Logan K, Flohr C, Lack G, Radulovic S, Perkin MR, Ridd MJ. Frequency of guideline-defined cow's milk allergy

- symptoms in infants: Secondary analysis of EAT trial data. *Clin Exp Allergy*. 2022; 52: 82-93.
- [26] *Sladkevicius E, Nagy E, Lack G, Guest JF*. Resource implications and budget impact of managing cow milk allergy in the UK. *J Med Econ*. 2010; 13: 119-128.
- [27] *Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, Dupont C, Knibb R, Uysal P, Cavkaytar O, Nowak-Węgrzyn A, Shah N, Venter C*. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants – An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2020; 75: 14-32.
- [28] *Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, FPIES Study Group*. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 1323-1330.
- [29] *Cudowska B, Kaczmarek M*. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Adv Med Sci*. 2010; 55: 153-160.
- [30] *Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U*. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1053-1058.
- [31] *Järvinen KM, Caubet JC, Sickles L, Ford LS, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A*. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109: 221-222.
- [32] *Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, D'Alfonso Y, Marcheggiano A, Federici T, Frediani S, Frediani T, Cucchiara S*. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol*. 2011; 11: 82.
- [33] *Gonzaga TA, Alves FA, Cheik MFA, de Barros CP, Rezende ERMA, Segundo GRS*. Low efficacy of atopy patch test in predicting tolerance development in non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018; 46: 241-246.
- [34] *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.
- [35] *Bock SA*. AAAAI support of the EAACI Position Paper on IgG4. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 1410.
- [36] *Campeotto F, Butel MJ, Kalach N, Derrieux S, Aubert-Jacquín C, Barbot L, Francoal C, Dupont C, Kapel N*. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: F353-F355.
- [37] *Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA*. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 675-681.
- [38] *Feuille E, Nowak-Węgrzyn A*. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14: 222-228.
- [39] *Bardana EJ Jr*. Immunoglobulin E- (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*. 2004; 59 (Suppl 78): 25-29.
- [40] *Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, Lindley K, Michaelis L, Thapar N, Elawad M, Chakravarti V, Fox AT, Shah N*. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit. *World Allergy Organ J*. 2013; 6: 13.
- [41] *Lozinsky AC, Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, Dominguez Ortega G, Shah N*. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE mediated gastrointestinal food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26: 403-408.
- [42] *Hill DJ, Roy N, Heine RG, Hosking CS, Francis DE, Brown J, Speirs B, Sadowsky J, Carlin JB*. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005; 116: e709-e715.
- [43] *Atanaskovic-Markovic M*. Refractory proctocolitis in the exclusively breast-fed infants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014; 14: 63-66.
- [44] *Kramer MS, Kakuma R*. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD000133.
- [45] *Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M*. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104: 646-662.
- [46] *Thomassen RA, Kvammen JA, Eskerud MB, Júlíusson PB, Henriksen C, Rugtveit J*. Iodine Status and Growth In 0-2-Year-Old Infants With Cow's Milk Protein Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 806-811.
- [47] *Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, Atkins D, Bahna S, Barad AV, Berin C, Brown Whitehorn T, Burks AW, Caubet JC, Cianferoni A, Conte M, et al*. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1111-1126.
- [48] *Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, Chen TX, Fleischer DM, Heine RG, Levin M, Vieira MC, Fox AT*. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 26.
- [49] *Palmer DJ, Gold MS, Makrides M*. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 173-178.
- [50] *Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA*. Tolerance to extensively heated milk in children

- with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 342-347.e1-e2.
- [51] *Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, Lambertini F, Paolella S, Zennaro D, Rafaiani C, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, Zuzzi S, Giangrieco I, Dossena A, Mari A.* Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PLoS One*. 2012; 7: e40945.
- [52] *Uncuoglu A, Yologlu N, Simsek IE, Uyan ZS, Aydogan M.* Tolerance to baked and fermented cow's milk in children with IgE-mediated and non-IgE-mediated cow's milk allergy in patients under two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45: 560-566.
- [53] *Athanasopoulou P, Deligianni E, Dean T, Dewey A, Venter C.* Use of baked milk challenges and milk ladders in clinical practice: a worldwide survey of healthcare professionals. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 430-434.
- [54] *Venter C, Meyer R, Ebisawa M, Athanasopoulou P, Mack DP.* Food allergen ladders: A need for standardization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33: e13714.
- [55] *Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, Chebar-Lozinsky A, Foong RX, Skrapac AK, Ellmer M, Shah N.* The Challenge of Home Allergen Re-introductions Using the Ladder Approach in Children With Non-IgE Mediated Gastrointestinal Food Allergy. *Front Allergy*. 2021; 2: 721686.

Übersicht

Review

© 2022 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0344-5062

FPIES: Daten für Deutschland im internationalen Vergleich

S. Gernert¹, A. Finger^{1,2} und L. Lange¹

¹GFO-Kliniken, Bonn, St. Marien-Hospital, Abteilung für Pädiatrie,

²Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Schlüsselwörter

FPIES – Food protein-induced enterocolitis syndrome – Nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie – Auslöser – Beikost – Toleranz – Deutschland

Key words

FPIES – non-IgE-mediated food allergy – triggering foods – complementary feeding – tolerance – Germany

FPIES: Daten für Deutschland im internationalen Vergleich

Das Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) ist eine seltene, nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie. Die auslösenden Nahrungsmittel unterscheiden sich deutlich von den typischen Auslösern einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie. Bis vor kurzem gab es keine Daten zu Auslösern von FPIES in Deutschland. Um eine Beratungsgrundlage für die Betreuung deutscher Patienten zu schaffen wurde eine große Multicenterstudie initiiert und Ende 2021 veröffentlicht. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede im internationalen Vergleich. Häufigste Auslöser für FPIES in Deutschland sind Kuhmilch, Fisch, Gemüse und Fleisch. Die meisten Kinder (84%) reagieren nur auf ein Nahrungsmittel. Die Prognose ist abhängig vom Auslöser meist gut. Für die Beratung von Patienten mit FPIES sollten regionale Daten verwendet werden. In diesem Artikel werden hierfür konkrete Empfehlungen gegeben.

FPIES: data for Germany in international comparison

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a rare, non-IgE-mediated food allergy. The triggering foods differ significantly from the typical triggers of an IgE-mediated food allergy. Until recently, there were no data on triggers of FPIES in Germany. In order to create an advisory basis for the care of German patients, a large multicenter study was initiated and published

at the end of 2021. This revealed clear differences in international comparisons. The most frequent triggers for FPIES in Germany are cow's milk, fish, vegetables, and meat. Most children (84%) react to only one food. The prognosis is usually good, depending on the trigger. Regional data should be used for counselling patients with FPIES. Specific recommendations for this are given in this article.

Hintergrund

Das Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) ist eine seltene, nicht IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie, die seit den 1980er Jahren beschrieben und zunehmend besser verstanden wird. Sie tritt vorwiegend im Säuglings- und Kleinkindalter auf. In der Mehrzahl der Fälle zeigen die Patienten 1 – 4 Stunden nach Aufnahme des auslösenden Nahrungsmittels repetitives Erbrechen, Blässe, Diarrhoe und Apathie bis hin zum Kreislaufschock. Nach den gültigen Diagnosekriterien von 2017 (Tab. 1) [1] ist das Krankheitsbild des akuten FPIES, bei dem die Symptome reproduzierbar immer nur nach Konsum des Auslösers auftreten, abzugrenzen vom chronischen FPIES, das in der Regel sehr junge Säuglinge vor Beginn

Gernert S, Finger A, Lange L.
FPIES: Daten für Deutschland
im internationalen Vergleich.
Allergologie.
2022; 45: 734-741.
DOI 10.5414/ALX02363

citation

Manuskripteingang: 05.08.2022; akzeptiert in überarbeiteter Form: 02.09.2022

Korrespondenzadresse: Dr. Sunhild Gernert, Abteilung für Pädiatrie,
GFO-Kliniken Bonn, St. Marien-Hospital, Robert-Koch-Str. 1, 53115 Bonn,
Sunhild.Gernert@gfo-kliniken-bonn.de



Tab. 1. Diagnosekriterien für akutes und chronisches FPIES (nach Nowak-Węgrzyn [1]).

Akute FPIES	
Majorkriterium: Erbrechen 1 – 4 h nach Ingestion des verdächtigen Nahrungsmittels ohne Zeichen einer IgE-vermittelten Reaktion wie Haut- oder respiratorische Beschwerden	Minorkriterien (3 oder mehr): 1. Eine 2. Episode von Erbrechen nach Aufnahme desselben Nahrungsmittels 2. Wiederholtes Erbrechen 1 – 4 h nach Aufnahme eines anderen Nahrungsmittels 3. Extreme Lethargie in Zusammenhang mit der Reaktion 4. Deutliche Blässe in Zusammenhang mit der Reaktion 5. Notwendigkeit einer Notfallbehandlung in Zusammenhang mit einer Reaktion 6. Notwendigkeit der intravenösen Flüssigkeitssubstitution in Zusammenhang mit einer Reaktion 7. Durchfall innerhalb von 24 h (meist 5 – 10 h) 8. Hypotension 9. Hypothermie
Chronische FPIES	
Schweres Erscheinungsbild: Bei regelmäßigem Konsum (zum Beispiel Formulanahrung): intermittierendes, aber zunehmendes Erbrechen und teils blutiger Durchfall, gelegentlich mit Dehydratation und Azidose	Das wichtigste Kriterium ist das Verschwinden der Symptome innerhalb weniger Tage bei Diät und Auftreten akuter FPIES-Symptome bei Wiedereinführung. Ohne Provokation ist die Diagnose nicht sicher zu stellen.
Mildes Krankheitsbild: Bei Konsum geringerer Dosen (zum Beispiel Allergenzufuhr über die Muttermilch): intermittierendes Erbrechen und/oder Durchfall mit Gedeihstörung ohne Dehydratation oder Azidose	

Typische Auslöser sind Kuhmilch und Grundnahrungsmittel der frühen Beikost

der Beikosteinführung betrifft. Hier treten unspezifische Symptome wie Gedeihstörung, intermittierendes Erbrechen, teils blutige Diarrhoen bis hin zum sepsisähnlichen Krankheitsbild mit schwerer Exsikkose auf. Die Auslöser des chronischen FPIES sind Proteine aus Formulanahrungen basierend auf Kuhmilch oder Soja sowie Bestandteile der Muttermilch.

Auslöser des akuten FPIES können alle Nahrungsmittel der kindlichen Ernährung sein (Tab. 2). Die Datenlage zur Inzidenz bei Kindern ist dürftig, abhängig davon, nach welcher FPIES-Form gesucht wird, und regional unterschiedlich. Eine Übersicht über die weltweit verfügbaren epidemiologischen Daten ermittelte Inzidenzen von 0,015 – 0,7% bei Kindern [2]. Dieselbe Arbeit gibt eine Übersicht über die wichtigsten Auslöser von FPIES. Weltweit wird Kuhmilch mit Abstand am häufigsten genannt. Die weiteren Auslöser differieren aber je nach Region, in der die Studie durchgeführt wurde [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Da aus Deutschland bislang keine Daten zu Auslösern von FPIES vorlagen, war das Ziel einer deutschen retrospektiven Multi-centerstudie bei 142 deutschen Kindern die

Identifizierung der häufigsten Auslöser [11]. Bei dieser Studie konnten 130 akute FPIES-Reaktionen und 60 chronische ausgewertet werden. Im Rahmen der Arbeit ging es auch darum, Informationen zur Toleranzentwicklung zu erlangen in Abhängigkeit vom auslösenden Nahrungsmittel, der Anzahl der Trigger, dem klinischen Erscheinungsbild und dem Vorhandensein einer IgE-Sensibilisierung gegen den Auslöser.

Auslöser bei akutem FPIES

Verlauf und typische Auslöser eines FPIES unterscheiden sich deutlich von den IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien (Tab. 2). Für Ärzte sowie Ernährungsfachkräfte ist es bei der Beratung von Patienten wichtig zu wissen, welche Auslöser vorkommen, ob Kinder dazu tendieren, gegen mehrere Auslöser zu reagieren und welche Toleranzentwicklung zu erwarten ist.

Bis vor wenigen Jahren konnten sie sich dabei ausschließlich auf amerikanische und australische Daten berufen [3, 4, 5, 6]. Diese

Tab. 2. Beobachtete Auslöser von akutem FPIES.

Flüssige Kost
Milch, Soja, Muttermilch
Feste Kost
– Fleisch: Rind*, Schwein*, Lamm*, Huhn*, Pute
– Meeresfrüchte: Lachs*, Kabeljau*, Seelachs*, Thunfisch*, Schalentiere, Weichtiere
– Getreide: Reis*, Weizen*, Hafer*, Dinkel*, Hirse*, Mais
– Gemüse: Kartoffel*, Karotte*, Kürbis*, Süßkartoffel*, Erbse*, Kohlrabi*, Gurke*, Rotkohl*, Zucchini*, Blumenkohl*, Champignons*, Gartenbohne*, Linse, Tomate
– Obst: Banane*, Kiwi, Apfel, Birne, Avocado, Pfirsich, Pflaume, Wassermelone, Erdbeere, Mango, Ananas, Blaubeere, Aprikose, Himbeere
– Schalenfrüchte, Saaten: Haselnuss*, Kokosnuss*, Mandel*, Sonnenblumensamen*, Erdnuss, Cashew
– Hühnerei*

*in Deutschland beobachtet.

berichteten nach Kuhmilch von Soja, Reis, Hafer (USA) bzw. Reis, Ei, und Hafer (Australien) [6] als häufigste Auslöser von akutem FPIES. Mit einer Zunahme von klinischen Studien auch aus Europa zeigte sich, dass die ursächlichen Nahrungsmittel bei akutem FPIES regional unterschiedlich sind. In Italien, Spanien, Griechenland, Großbritannien und Schweden war Fisch häufigster Auslöser aus der Gruppe der festen Nahrungsmittel [7, 8, 9, 12 16], in Frankreich Ei [10] und in einer weiteren Studie aus den Großbritannien Früchte und Gemüse [13]. Weitere häufige Auslöser in den europäischen Studien waren Hafer, Reis und Ei.

In Deutschland war das Muster der Auslöser ein anderes (Abb. 1 und 2): Die häufigsten Auslöser eines akuten FPIES waren ebenfalls Kuhmilch und Fisch, jedoch gefolgt

von Gemüse, Fleisch und Getreide (Abb. 1). Lachs war der meistgenannte Auslöser bei Fisch-FPIES. Die Reaktionen auf Fleisch traten am häufigsten nach Aufnahme von Rindfleisch auf, gefolgt von Geflügel- und Schweinefleisch. Kartoffel, Kürbis und Karotte waren die häufigsten Auslöser einer FPIES-Reaktion auf Gemüse. Reis und Weizen waren gleich häufig Auslöser bei Reaktionen auf Getreide (Abb. 2 a – c).

Bedeutung der frühen Beikost

Allgemein auffällig ist, dass die auslösenden Nahrungsmittel oft zu denen gehören, die früh in die Ernährung eingeführt werden. Viele Kinder erhalten in Deutschland Kartoffel als eines der ersten festen Nahrungsmittel in der Beikost im Gemüse-Kartoffel-Brei. Auch Rindfleisch und Lachs werden nach den aktuellen Empfehlungen früh eingeführt; sie waren in unserer Kohorte die häufigsten festen Nahrungsmittel, welche FPIES auslösten. Soja, das außerhalb Europas zu den häufigsten Auslösern für FPIES gehört, ist in Deutschland selten Bestandteil der frühen Beikost und wurde in unserer Studie nur in einem Fall als Auslöser beobachtet. Es gibt Hinweise darauf, dass der Zeitpunkt der Einführung eines Nahrungsmittels darüber entscheidet, ob sich nachfolgend FPIES-Reaktionen häufen. In den USA stellten Lopes und Mitarbeiter [14] eine deutliche Zunahme von Fällen mit FPIES auf Erdnuss fest, seit die frühe Einführung von Erdnuss auch bei jungen Säuglingen zur Prävention einer IgE-vermittelten Allergie vermehrt umgesetzt wurde. Zuvor schon war in der EAT-Studie [15] aufgefallen, dass die sehr frühe Einführung von Ei, ebenfalls zum Zwecke der Prävention einer IgE-vermittelten Allergie, zu mehreren Fällen von FPIES auf Ei führte. Der regional unterschiedliche Zeitpunkt der Einführung eines potentiellen Allergens in die Beikost ist sicher nur ein Aspekt neben anderen allergen- und patientenspezifischen Faktoren, aber er erklärt zum Teil die beschriebenen Unterschiede.

130 Auslöser bei 86 Kindern mit akutem FPIES

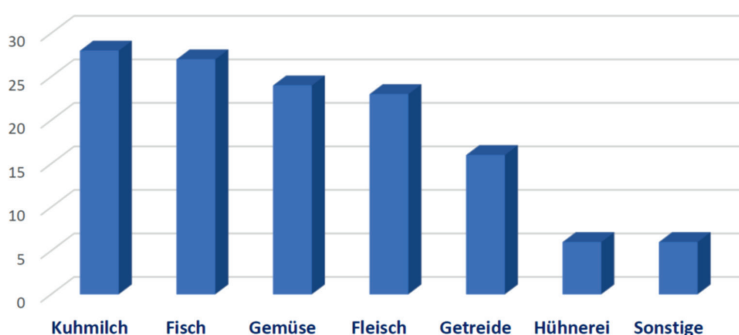


Abb. 1. Auslöser bei akutem FPIES in Deutschland (mod. nach [11]).

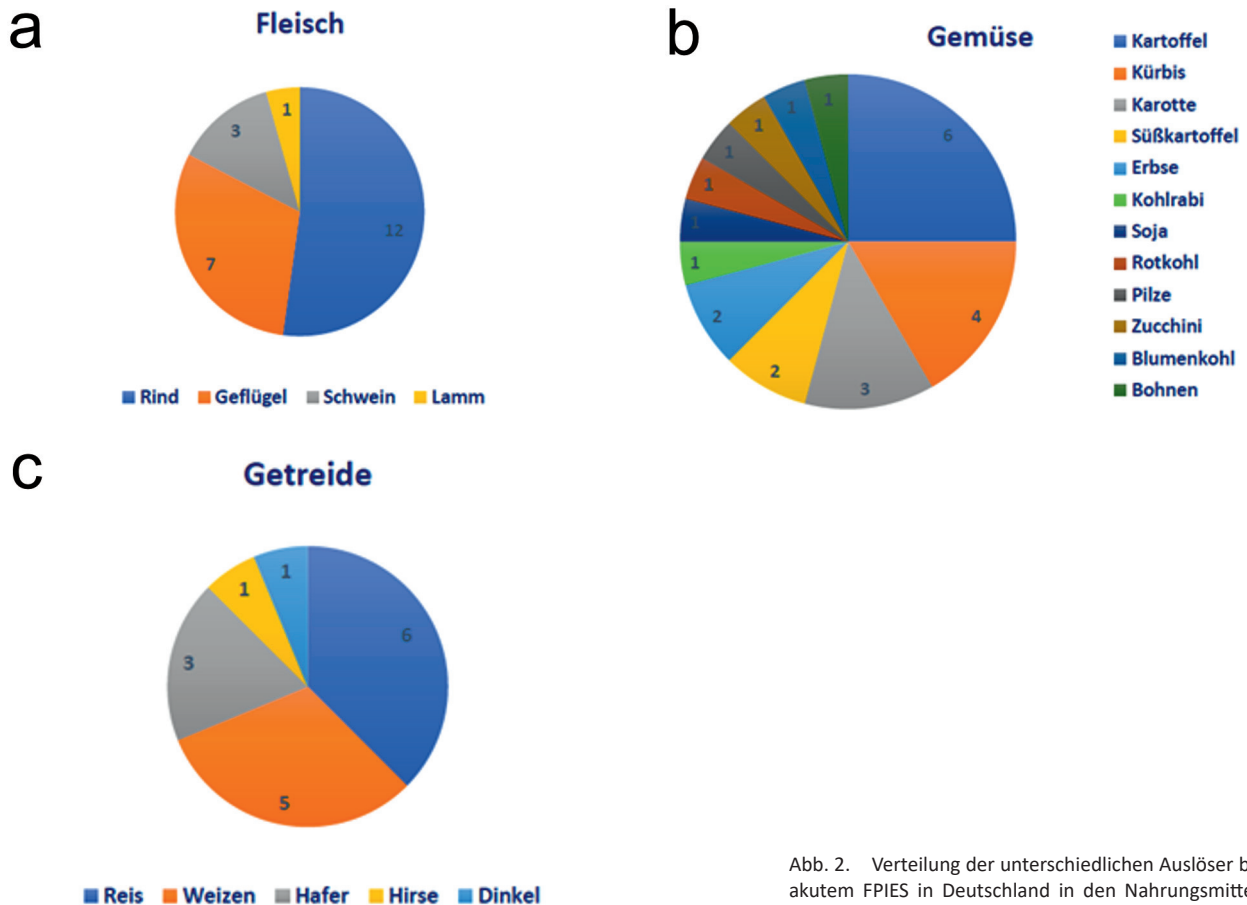


Abb. 2. Verteilung der unterschiedlichen Auslöser bei akutem FPIES in Deutschland in den Nahrungsmittelgruppen Fleisch (a), Gemüse (b), Getreide (c) [11].

Ernährungsempfehlungen abhängig von den Essgewohnheiten

In der internationalen Konsensusleitlinie werden Empfehlungen zur Beikosteneinführung bei FPIES auf der Basis der bis dahin vorhandenen Daten vor allem aus den USA und Australien gegeben [1]. Dort sind Nahrungsmittel mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines akuten FPIES genannt, die zunächst in der Beikosteneinführung gemieden werden sollten, wenn ein FPIES diagnostiziert wurde. Zu den Nahrungsmitteln mit moderatem oder hohem Risiko für die Entwicklung von FPIES zählen in der Empfehlung zum Beispiel Erbse, Hafer, Hühnerei, Apfel, Birne und Soja. Diese Nahrungsmittel spielen in Deutschland als Auslöser keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Auf der anderen Seite werden Nahrungsmittel wie Rindfleisch, Kartoffel oder Kürbis, die hier zu

den häufigeren Auslösern gehören, international als solche mit moderatem oder niedrigem Risiko eingeordnet.

Vor dem Hintergrund der Überlegungen, dass das Auslöserprofil von den lokalen Ernährungsgewohnheiten und den Empfehlungen zur Beikosteneinführung abhängt, scheint es fraglich, ob eine Einordnung verschiedener Nahrungsmittel in verschiedene Risikokategorien sinnvoll ist. Es besteht die Gefahr, dass die alternativ gewählten Nahrungsmittel ebenfalls eine Reaktion auslösen können, wenn sie in dem Zeitfenster eingeführt werden, in dem ein kindlicher Organismus mit der Bereitschaft ein FPIES zu entwickeln, empfänglich ist.

Anzahl der Auslöser

Für die Beratung von Patienteltern ist es weiterhin wichtig zu wissen, dass die Mehrzahl der Kinder nur auf ein Nahrungs-

mittel reagiert. In unserer Studie waren dies 84% aller Patienten und, wenn man nur die Kinder analysierte, die auf Kuhmilch reagiert hatten, sogar 90%. Dies entspricht auch den Beobachtungen der anderen europäischen Studien. Hier lag der Anteil der Kinder mit nur einem FPIES-Auslöser zwischen 70 und 94% [7, 8, 9, 10, 12]. In der deutschen Studie entwickelten nur 16% der Patienten typische Beschwerden bei Konsum mehrerer Nahrungsmittel, bei 5% der Kinder traten Reaktionen auf mehr als drei Nahrungsmittel auf. Kinder, die ihre 1. Reaktion auf ein festes Nahrungsmittel hatten, reagierten in 25% der Fälle im Verlauf auf weitere Auslöser.

Diejenigen, die auf mehrere Auslöser reagierten, zeigten nur zum Teil Reaktionen auf verwandte Auslöser. So gab es in unserer Kohorte 4 Kinder, die auf mehr als eine Fleischsorte und 6 Kinder, die auf Fleisch

und Fisch reagierten. Die Auslöser-Kombination Rindfleisch und Milch zeigte sich bei 5 Kindern. Zwei Kinder reagierten auf mehrere Allergene einer Gemüsefamilie, einmal Kürbisgewächse, einmal Kohlsorten. Daher stellt sich die Frage der Kreuzreaktivität vor allem bei enger biologischer Verwandtschaft der Allergene, wie zum Beispiel bei verschiedenen Fisch- oder Fleischsorten oder Milch und Rindfleisch. Bei anderen Kindern gab es keine erkennbare strukturelle Verwandtschaft der auslösenden Allergene, sodass weitere Reaktionen zum einen selten, zum anderen aber auch nicht vorhersehbar sind.

Dieser Punkt sollte bei der Beratung ausführlich besprochen werden, denn für die Mehrzahl der Patienten kann eine unbeschränkte Beikosteneinführung erfolgen (Tab. 3).

Toleranzentwicklung

Die Daten zur Toleranzentwicklung bei den Patienten zeigen weltweit ähnliche Muster [8, 10, 9, 11, 16]: die Patienten mit Reaktionen auf Kuhmilch wurden am frühesten tolerant, bei Reaktionen auf feste Nahrungsmittel geschah dies deutlich später. In der deutschen Kohorte fand sich auch ein Unterschied in der Toleranzentwicklung zwischen den Kindern, die initial mit einem chronischem im Vergleich zu einem akutem FPIES auffällig waren: Kinder mit chronischem FPIES waren im Mittel nach 16,5, bei akutem FPIES nach 19,5 Monaten tolerant [11].

Bei Kuhmilch-FPIES lag das Toleranzalter in den oben genannten Studien im Mittel zwischen 16 und 24 Monaten. Es gibt lediglich eine Arbeit von Caubet und Mitarbeitern [5], die ein deutlich späteres Toleranzalter für Milch bei US-amerikanischen Kindern fand. Es lag bei 5 und 13 Jahren, abhängig davon, ob die Kinder ein spezifisches IgE gegen Milch entwickelt hatten oder nicht. Die deutlichen Unterschiede zu den sehr homogenen europäischen Daten sind möglicherweise durch die eher zurückhaltende Indikationsstellung zur Provokationstestung in den USA zu erklären.

Von den Patienten mit festen Nahrungsmitteln als Auslöser entwickelten die Kinder unserer Studie mit Reaktionen auf Getreide

Tab. 3. Relevante Beratungsinhalte für Patienten mit FPIES.

Die Ziele der Beratung von Familien mit einem FPIES-erkrankten Kind sind die Aufklärung über: – die Symptome – die Meidung des Auslösers – die Risiken weiterer Reaktionen zur Reduktion von Ängsten der Familien und des Risikos für das Auftreten von Ess-Störungen – die Umsetzung einer zeitgerechten Beikosteneinführung.
Ein akutes FPIES tritt in der Regel in den ersten 2 Lebensjahren auf. Neue Reaktionen werden aber auch bei älteren Kindern und sogar bis ins Erwachsenenalter beobachtet.
Die Mehrzahl der Patienten reagiert nur auf ein Nahrungsmittel. Vor allem bei Patienten mit chronischem FPIES und FPIES auf Milch sind weitere Auslöser meist nicht zu erwarten, sodass die Beikosteneinführung ohne besondere Vorsicht und Vorgaben erfolgen kann. Symptome einer akuten FPIES-Reaktion sollten bekannt sein, insbesondere bei Kindern mit chronischer Verlaufsform.
Bei Patienten mit akutem FPIES auf ein festes Nahrungsmittel sind weitere Nahrungsmittel als Auslöser möglich. Eine gültige Tabelle bezüglich der Häufigkeit einzelner Auslöser in Deutschland gibt es nicht. Generell scheint fast jedes Nahrungsmittel Reaktionen auslösen zu können, sofern es in einem bestimmten Zeitfenster bei empfänglichen Patienten eingeführt wird. Patienten, die auf Fleisch oder Fisch reagiert haben, haben ein erhöhtes Risiko, auf weitere Fleisch- oder Fischsorten zu reagieren.
Wenn ein neues Nahrungsmittel vertragen wurde, sollte es zunächst regelmäßig gegeben werden, um die Toleranz zu festigen.
Eine Toleranzentwicklung ist bei chronischem FPIES und FPIES auf Kuhmilch schon nach einem Jahr zu erwarten. Hier sollten Provokationstestungen früh erfolgen.
Patienten, die auf feste Kost reagiert haben, vor allem auf Fisch und Fleisch, entwickeln die Toleranz deutlich verzögert. Erste Provokationen zur Überprüfung einer eingetretenen Toleranz sind nach 3 – 5 Jahren sinnvoll.
Nach erfolgreicher Provokation mit dem FPIES-Auslöser sollte das Nahrungsmittel umgehend, also schon am Folgetag und dann mehrmals pro Woche konsumiert werden, um einen erneuten Rückfall zu verhindern.
Auf Spurenmeidung kann in der Regel verzichtet werden.
Die Verarbeitung des auslösenden Nahrungsmittels (kochen, backen etc.) hat keinen Effekt auf eine bessere Verträglichkeit.

Der Zeitpunkt der Toleranz hängt vor allem vom Auslöser ab und ist für Milch früher zu erwarten als für feste Nahrungsmittel

früher eine Toleranz, verglichen mit Kindern, die auf Fisch und Fleisch reagierten. Das Toleranzalter der Kinder mit Reaktionen auf Gemüse lag zwischen beiden Gruppen. Die Daten zur Toleranzentwicklung bei Hühner- ei sind unterschiedlich: in Frankreich waren die Kinder im Mittel nach 2,3 Jahren tolerant [10], in Deutschland und Italien [11, 16] nach ungefähr 5 Jahren. Kinder, die Reaktionen auf mehrere Auslöser entwickelten und damit schwerer betroffen waren, zeigten keine verzögerte Toleranzentwicklung [11].

Somit ist für die Beratung festzuhalten, dass das Allergen der zentrale Faktor ist, der über das Toleranzalter entscheidet, nicht jedoch die Anzahl der Auslöser oder eine vorhandene Sensibilisierung. Provokationstestungen zur Toleranzkontrolle sollten bei Kuhmilch-, Getreide- und Gemüse-FPIES nach ca. 1 – 2 Jahren erfolgen, bei Fleisch und Fisch eher alle 3 – 5 Jahre.

Chronisches FPIES

Kinder mit chronischem FPIES sind zwar initial häufig bedrohlich erkrankt und durch einen schlechten Allgemeinzustand gekennzeichnet, die Prognose der Erkrankung ist jedoch sehr gut. Auslöser eines chronischen FPIES in Deutschland war nahezu ausschließlich Kuhmilch bzw. Kuhmilchformula [11]. Vier Kinder entwickelten ein chronisches FPIES unter ausschließlicher Muttermilchnahrung. Bei einem der Kinder mit durch Muttermilch ausgelöstem FPIES bestätigte sich später durch Provokation, dass die Reaktionen durch Kuhmilchproteine, die über die Muttermilch übertragen wurden, ausgelöst wurden. In einer schwedischen Studie von Ullberg und Kollegen [9] konnte bei einer größeren Zahl von Säuglingen gezeigt werden, dass Symptome eines chronischen FPIES durch verschiedene über die Muttermilch übertragene Nahrungsmittelproteine ausgelöst wurden. In dieser Studie waren es meist Kuhmilch, teilweise aber auch Reis, Hafer oder Soja.

In unserer Kohorte hatten von den 60 Kindern mit chronischem FPIES nur 7% der Kinder im Verlauf Reaktionen auf weitere Auslöser. Zusätzlich waren sie früher tolerant als die Kinder mit akutem FPIES.

Neben der Meidung von Kuhmilchprotein und der Versorgung mit einer Ersatznah-

rung basierend auf einem extensiven Hydrolysat oder einer Aminosäureformula sind keine weiteren Einschränkungen erforderlich. Eine erste Provokation zur Überprüfung der Toleranz kann zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr erfolgen.

Atypisches FPIES

Das FPIES gehört zu den nicht-IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Trotzdem entwickeln einige Patienten spezifisches IgE gegen ihren Auslöser. Man spricht in diesem Fall von einem atypischen FPIES. Nicht viele Studien berichten systematisch über die Rate an Sensibilisierungen. In Spanien [8] wurde eine Sensibilisierungsrate von 16% berichtet, in den USA sogar von 24% [5], in Schweden waren es dagegen nur 4% [9]. In unserer Studie waren 14% der Kinder sensibilisiert. Ähnlich wie in den anderen Berichten war das Allergen meist die Kuhmilch (in Deutschland 75% der Patienten). Wir konnten beobachten, dass das spezifische IgE gegen den Auslöser teilweise während des ganzen Krankheitsverlaufes vorhanden war, bei anderen Kindern im Verlauf verschwand oder sich im Verlauf erst entwickelte. Dies hat insofern Konsequenzen, als sich das Reaktionsmuster ändern kann. Miceli Sopo [17] beschrieb 2 Kinder, die im Laufe der Erkrankung von einer FPIES-typischen Reaktion zu einer typischen IgE-vermittelten Symptomatik wechselten. Auch in der deutschen Kohorte wurde dies zweimal beobachtet. Es ist daher sinnvoll, bei Diagnosestellung, aber vor allem vor einer geplanten Provokation, einen Sensibilisierungstest durchzuführen. Im Gegensatz zu den Daten von Caubet und Mitarbeitern [5] konnten wir mit unseren Daten nicht bestätigen, dass das Vorhandensein einer spezifischen Sensibilisierung gegen das Allergen einen negativen Einfluss auf die Toleranzentwicklung hat.

(Wieder-) Einführung von Nahrungsmitteln

Bei der Einführung eines neuen Nahrungsmittels bei Patienten mit bekanntem FPIES ist es wichtig zu wissen, dass die Reak-

Nach Toleranznachweis mittels Provokation ist zunächst der tägliche Konsum zu empfehlen

tionen nicht immer bei dem ersten Kontakt auftreten. Wir konnten drei Fälle beschreiben, in denen die Kinder zuhause reagierten, nachdem zuvor eine überwachte Provokation negativ verlaufen war [17]. Auch in einer australischen Studie wurde erfasst, dass nur 61% der Patienten auf die erste Exposition mit dem Nahrungsmittel reagierten, einige erst auf die 4. Gabe [18]. Die Ursache hierfür ist unklar. Möglicherweise ist eine regelmäßige und zeitnahe Gabe weiterer Dosen des Nahrungsmittels nach dem ersten Kontakt und nach erfolgreicher Provokation beginnend am nächsten Tag entscheidend. Die drei von uns beschriebenen Patienten hatten zwischen der negativen Provokation und der nächsten Gabe mehrere Tage Abstand.

Management von Reaktionen

Ist die Diagnose eines FPIES gestellt und der Auslöser bekannt, treten Reaktionen selten auf. Die auslösenden Dosen liegen im Bereich von einigen Gramm des Allergens [17], sodass eine „Spurenmeidung“ nicht empfohlen wird. Reaktionen unter dem Bild eines akuten FPIES müssen vor allem durch eine konsequente Flüssigkeitssubstitution behandelt werden, je nach Symptomschwere oral oder intravenös mit Vollelektrolytlösung (10 – 20 ml/kgKG). Inwieweit die Reaktion durch eine Behandlung mit Steroiden (zum Beispiel Prednisolon 1 – 2 mg/kgKG) gemildert wird, ist nicht untersucht, aber die Gabe wird empfohlen [1]. Einen deutlichen Nutzen hat die parenterale Gabe von Ondansetron in einer Dosis von 0,15 mg/kg, zugelassen ab dem Alter von 6 Monaten, jedoch nicht für die Behandlung von FPIES-Reaktionen. Daher ist vor der Anwendung sowohl eine Aufklärung über den Off-Label-Einsatz als auch die Ableitung eines EKGs zum Ausschluss eines Long-QT-Syndroms empfehlenswert. Beim Deutschen Allergie- und Asthma-Bund sind FPIES-Pässe erhältlich, in denen das Krankheitsbild für erstversorgende Ärzte kurz beschrieben wird, die individuellen Auslöser benannt werden und medikamentöse Notfallmaßnahmen vorgeschlagen werden.

Zusammenfassung

Seit Ende 2021 gibt es erstmals Daten zu FPIES bei Kindern in Deutschland. Betrachtet man die Auslöser, zeigten sich im Vergleich zu anderen europäischen Ländern Parallelen bei Milch, Fisch und Gemüse, aber auch Unterschiede bei Nahrungsmitteln wie Ei oder Hafer, die in Deutschland als Auslöser eine untergeordnete Rolle spielten. Zu den häufigsten Auslösern gehörten Nahrungsmittel, die früh in die Säuglingsbeikost eingeführt werden. Möglicherweise ist der Zeitpunkt der Exposition mitentscheidend darüber, ob ein Nahrungsmittel zum potenten FPIES-Auslöser wird oder nicht. Analog zu anderen europäischen Studien hatte auch die Mehrheit der betroffenen Kinder aus Deutschland nur einen FPIES-Auslöser. Wir halten daher eine restriktive Ernährungsberatung der Betroffenen basierend auf der Risikotabelle der internationalen Konsensusleitlinie 2017 nicht für gerechtfertigt.

Ebenfalls analog zu anderen Studien wurde in der deutschen Studie die Toleranz abhängig vom Auslöser unterschiedlich schnell erreicht: als erstes für Kuhmilch, gefolgt von Getreide und später Gemüse. Bei Fleisch und Fisch trat die Toleranz deutlich später ein. Sie wurde nicht dadurch beeinflusst, ob nur ein Auslöser oder mehrere Auslöser vorlagen. Im Gegensatz zu früheren Publikationen fanden wir keine verzögerte Toleranzentwicklung bei vorhandener IgE-Sensibilisierung. Die Überprüfung der Toleranz mittels Nahrungsmittelprovokation kann bei Milch-FPIES zwischen dem 1. und 2. Geburtstag erfolgen und sollte abhängig vom Auslöser individuell geplant werden. Wünschenswert wären hier aber größere Studien, um verlässlichere Daten zu generieren.

Interessenkonflikt

Sunhild Gernert, Antje Finger und Lars Lange geben an, keine Interessenkonflikte 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-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1111-1126.
- [2] Cianferoni A. Food protein-induced enterocolitis syndrome epidemiology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126: 469-477.
- [3] 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.
- [4] Blackman AC, Anvari S, Davis CM, Anagnostou A. Emerging triggers of food protein-induced enterocolitis syndrome: Lessons from a pediatric cohort of 74 children in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122: 407-411.
- [5] 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.
- [6] Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE; FPIES Study Group. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 1323-1330.
- [7] Douros K, Tsabouri S, Feketea G, Grammeniatas V, Koliofoti 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.
- [8] Díaz JJ, Espin 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 (SEGHPN). Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data From a Multicenter Retrospective Study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68: 232-236.
- [9] Ullberg J, Fech-Bormann M, Fagerberg UL. Clinical presentation and management of food protein-induced enterocolitis syndrome in 113 Swedish children. *Allergy*. 2021; 76: 2115-2122.
- [10] Lemoine A, Colas AS, Le S, Delacourt C, Tounian P, Lezmi G. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A large French multicentric experience. *Clin Transl Allergy*. 2022; 12: e12112.
- [11] Lange L, Gernert S, Berger M, Arens A, Rache L, Delissen J, Yavuz ST, Millner-Uhlemann M, Wiesenäcker D, Neustädter I, Reese I, Utz P, Schuster A, Adelsberger D, Ziegert M, Kerzel S, Finger A. Different patterns of foods triggering FPIES in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10: 1063-1069.
- [12] 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.
- [13] Stiefel G, Alviani C, Afzal NA, Byrne A, du Toit G, DunnGalvin A, Hourihane J, Jay N, Michaelis LJ, Erlewyn-Lajeunesse M. Food protein-induced enterocolitis syndrome in the British Isles. *Arch Dis Child*. 2022; 107: 123-127.
- [14] Lopes JP, Cox AL, Baker MG, Bunyavanich S, Oriel RC, Sicherer SH, Nowak-Węgrzyn A, Kattan JD. Peanut-induced food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in infants with early peanut introduction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9: 2117-2119.
- [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] 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.
- [17] Lange L, Gernert S. Akute FPIES-Reaktion nach negativer Provokation – Bericht über 3 Fälle. *Allergologie*. 2021; 44: 548-553.
- [18] Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009; 123: e459-e464.

Übersicht

Review

©2022 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0344-5062

Eosinophile Ösophagitis (EoE) – Grundlagen, Diagnose, medikamentöse Therapie

A. Busch

Pädiatrische Gastroenterologie und -hepatologie, Darmstädter Kinderkliniken – Prinzessin Margaret, Darmstadt

Schlüsselwörter

Eosinophile Ösophagitis – medikamentöse Therapie – topische Steroide – Protonenpumpeninhibitor

Key words

Eosinophilic esophagitis – pharmacological treatment – topic corticosteroids – proton pump inhibitors

Eosinophile Ösophagitis (EoE) – Grundlagen, Diagnose, medikamentöse Therapie

Die Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine spezielle Form der Ösophagitis, die vor allem durch verschiedenen Nahrungsbestandteile induziert wird und altersabhängig zu sehr unterschiedlichen Beschwerden führen kann. Vor allem im Kindesalter ist die Symptomatik unspezifisch und stellt damit eine diagnostische Herausforderung dar. Vorrangiges Ziel in der Behandlung der EoE ist die Eliminierung der auslösenden, überwiegend nutritiven Faktoren. Unterschiedliche Ernährungsregime werden hierzu diskutiert. Primäres Ziel ist es, über eine individuelle Ernährungsmodifikation eine nachhaltige Remission der EoE zu erreichen. Ist die nicht erfolgreich, kann alternativ oder in Ergänzung eine medikamentöse Therapie erfolgen. Hier sind die Protonenpumpeninhibitoren und topische Steroide die effektivsten Wirkstoffe. Diverse andere antientzündliche und antiallergische Therapieansätze erwiesen sich als wenig wirksam, über die Wirkung von gegen Entzündungsmediatoren gerichtete Biologika kann noch nicht abschließend berichtet werden. Am aussichtsreichsten für eine erfolgreiche Behandlung erscheint derzeit die individuelle Auswahl der Therapieansätze, deren Selektion bei Kindern wie auch bei Erwachsenen hauptsächlich auf der zuverlässigen Durchführbarkeit beruht.

Eosinophilic Esophagitis (EoE) – Diagnostic work up and pharmacological treatment

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a specific type of esophagitis, induced by diverse food

components leading to a variety of age depending symptoms. Especially in childhood symptoms are nonspecific. The primary goal in the treatment of EoE is the elimination of the triggering nutrients. For this purpose, different nutritional algorithms were studied and are practiced. The prior treatment strategy is to achieve a sustained remission of EoE via individual dietary modification. If this is not achievable, pharmacological therapies are available for alternative or additional treatment. Proton pump inhibitors and topical steroids are the most effective agents. Various other anti-inflammatory and anti-allergic therapeutic approaches have been studied to be less effective. Current trials evaluate the efficacy of different biologics targeting against inflammatory mediators. Up to now, the most promising approach for successful treatment for children as well as for adults appears to be the individualized selection of therapeutic regimens mainly based on its reliable feasibility.

Die Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine überwiegend durch nutritive und aerogene Allergene induzierte spezifische Form der Ösophagitis, die eine zunehmende Herausforderung für Patienten und Mediziner darstellt. Aufgrund der über lange Zeit unspezifischen Symptomatik und andererseits einem breiten Spektrum klinischer Komplikationen – von Gedeinstörung bis zur Ösophagusstriktur – gilt es, frühzeitig an diese

Busch A. Pädiatrische Gastroenterologie und -hepatologie. Allergologie. 2022; 45: 742-748. DOI 10.5414/ALX02361

citation

Manuskripteingang: 04.08.2022; akzeptiert in überarbeiteter Form: 29.08.2022

Korrespondenzadresse: Dr. med. Andreas Busch, Pädiatrische Gastroenterologie und -hepatologie, Darmstädter Kinderkliniken – Prinzessin Margaret, Dieburger Straße 31, 64287 Darmstadt, andreas.busch@kinderkliniken.de



Die EoE wird durch nutritive und inhalative Antigene ausgelöst – überwiegend nicht IgE-vermittelt

Erkrankung zu denken. Je individueller die nachfolgende Behandlung, je gezielter diese auf die verursachenden Allergene ausgerichtet ist, umso besser und nachhaltiger sind Compliance und die Prognose.

Ursachen und Pathophysiologie

Die Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine immunvermittelte, durch Th2-Lymphozyten getriggerte und durch eosinophile Granulozyten dominierte Entzündung der Ösophagusmukosa.

Ein entscheidender Faktor in der Pathophysiologie der EoE ist eine Barrierestörung der Speiseröhrenschleimhaut. Betroffene zeigen überdies genetisch bedingte Veränderungen ihrer Zytokinprofile wie zum Beispiel beim proinflammatorischen Eotaxin-3 (CCL26) oder auch TSLP (thymic stromal lymphopoietin). Ebenso fanden sich Veränderungen in Genen, die Ultrastrukturkomponenten wie das Filaggrin codieren [1]. Studien aus der Zwillingsforschung sowie die ausgeprägte Knabenwendigkeit geben zudem Hinweise auf die Rolle genetischer Faktoren. Wahrscheinlich bedarf es weiterer noch unbekannter Faktoren, die zu einer erhöhten Mukosapermeabilität und damit zur Aktivierung der eosinophilen Inflammation durch diverse Auslöser führen.

Bei einem hohen Anteil der EoE-Patienten finden sich atopische Erkrankungen (vornehmlich Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis) – die enge Assoziation zwischen EoE und Atopie konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Zudem finden sich hohe Sensibilisierungsraten gegenüber nutritiven und aerogenen Allergenen [2]. Wenngleich die Nahrungsmittel als Auslöser einer EoE im Vordergrund stehen, spielen die aerogenen Allergenen eine mitentscheidende Rolle. Dies spiegelt sich auch in der Beobachtung wider, dass EoE-Exazerbationen saisonal gehäuft auftreten können [3].

Trotz der Assoziation der EoE mit diversen Atopien und häufigen Sensibilisierungen gegenüber verschiedenen Lebensmitteln – vor allem im Kindesalter [4] – ist der überwiegende Anteil der EoE nicht-IgE-vermittelt [5]. Dies ist eine wesentliche Erkenntnis, die in der Diagnostik der auslösenden, vor allem nutritiven Faktoren zu berücksichtigen ist.

Umfangreiche Studien haben schon früh die häufigsten kausalen Nahrungsmittel identifiziert, dies sind Kuhmilch, Weizen, Soja, Hühnerei, Meeresfrüchte, Nüsse/Erdnuss [6, 7].

Überdies besteht eine enge Assoziation der EoE zur gastroösophagealen Refluxkrankheit (GÖRK). Diese kann einerseits zur Entstehung einer EoE beitragen, aber andererseits eine EoE-unabhängige Eosinophilie des Ösophagus hervorrufen oder als solche neben der EoE als eigene Entität bestehen [8]. Die Abgrenzung der EoE gegenüber einer GÖRK ist ein wesentlicher Aspekt in der initialen Differenzialdiagnostik.

Fast die Hälfte der EoE-Patienten zeigen ein gutes Ansprechen, klinisch wie histologisch, auf eine Therapie mit Protoneninhibitoren (PPI), was dem direkt antiinflammatorischen Effekt der PPI zugeschrieben wird [9]. Der initiale Ansatz, EoE-Erkrankungen, die auf eine PPI-Therapie ansprechen, als eigenständige Entität anzusehen, wurde fallen gelassen, weil diese sich hinsichtlich der genetischen Marker und der Expressions- und Zytokinprofile nicht von den übrigen EoE unterscheiden [10].

Es wird zunehmend von Fällen berichtet, bei denen es durch eine orale Immuntherapie zur Entwicklung einer EoE kam, die nach Beenden der oralen Gaben ausheilte [11].

Inzidenz und Prävalenz

Seit den 1980er Jahren steigen weltweit die Inzidenz und Prävalenz nachweislich an, mehrere Studien belegen die Entwicklung unbeeinflusst von einer höheren Awareness oder verbesserter Diagnostik.

Die Prävalenz ist bis auf 13 – 50/100.000 angestiegen, was etwa 1/2000 entspricht [12]. Dabei scheint es erhebliche regionale Unterschiede zu geben [13].

Abkürzungen

EoE	Eosinophile Ösophagitis
PPI	Protoneninhibitoren
GÖRK	Gastroösophageale Refluxkrankheit

Tab. 1. Altersabhängige Symptomatik der Eosinophilen Ösophagitis (EoE).

Kleinkind	Schulkind	Adoleszente, Erwachsene
Gedeihstörung	Bauchschmerzen	Dysphagie
Nahrungsverweigerung	Übelkeit	Schluckschmerz
Nahrungsunverträglichkeit	Inappetenz	Bolus-Impaktation
Erbrechen	Dysphagie	Sodbrennen
Schlafstörungen	Gastroösophagealer Reflux	
	Brustschmerz	
	Schlafstörungen	

Adaptiert nach Carr S et al. 2018 [14] und De Matteis AD et al. 2020 [18].

Die Symptome einer EoE sind im Kindesalter häufig unspezifisch

Symptomatik

Bemerkenswert in der Symptomatik ist die Altersabhängigkeit bezüglich Art und Ausprägung der Beschwerden. Während Adoleszente und Erwachsene überwiegend Schluckbeschwerden, Bolus-Impaktationen (Steckenbleiber) und Sodbrennen zeigen, finden sich bei Kleinkindern eher unspezifische Beschwerden wie Gedeihstörung und Nahrungsverweigerung, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Würgen oder Erbrechen. Patienten im Schulkindalter leiden neben Erbrechen und klinischen Zeichen einer Gastritis oder Refluxösophagitis auch unter Bauch- und Brustschmerzen sowie Halsweh und Würgereiz. Schlafstörungen und verminderter Appetit sind weitere unspezifische Symptome bei Kindern und Jugendlichen [14]. Häufig bleibt unberücksichtigt, dass bereits sehr kleine Kinder an eine EoE erkranken können. Diese adaptieren sich meistens an ihre Beschwerden, sind wählerisch in der Nahrungsmittelauswahl, brauchen sehr lange für eine Mahlzeit oder trinken häufig zwischendurch (Tab. 1).

Auf dem Hintergrund dieses breiten Symptomspektrums, der überwiegend unspezifischen Beschwerden im Kleinkind-, Schulkind- und frühen Jugendalter, wird die große Herausforderung deutlich, differenzialdiagnostisch auch an eine EoE als Ursache zu denken. Denn gerade bei Kindern sind zum Beispiel Bauchschmerzen, intermittierende Übelkeit und Nahrungsverweigerung häufig zu finden.

Die unspezifischen Symptome, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, wie auch die Adaptationsfähigkeit der Patien-

ten an ihre Beschwerden führen zu einer immer noch hohen diagnostischen Latenz. Allerdings lässt sich auf Basis eines großen Europäischen EoE-Registers (EoE CONNECT Registry) eine Reduktion der Diagnoseverzögerung und der EoE-bedingten Strikturen verzeichnen [15].

Vor allem in der anamnestischen und klinischen Aufarbeitung ist zu berücksichtigen, dass es so gut wie keine direkte zeitliche Korrelation zwischen Ingestion eines verursachenden Auslösers bzw. Allergens und den Symptomen gibt. Mit diversen Scores wird dennoch versucht, ein Symptom-Monitoring zu ermöglichen, zum Beispiel mit dem pädiatrischen Symptom-Score PEESS v2.0 [16].

Schon früh wurde deutlich, dass keine zuverlässige Korrelation zwischen eosinophiler Inflammation und Symptomatik besteht, und diese damit ungeeignet ist, den Therapieerfolg zu messen bzw. die Therapie zu steuern [17].

Diagnostik

Besteht der Verdacht auf eine EoE, gilt es zunächst die Diagnose endoskopisch und histologisch zu sichern, um dann im zweiten Schritt zu versuchen, die verantwortlichen Allergene zu identifizieren.

Das Spektrum makroskopisch nachweisbarer Veränderungen der Ösophagusmukosa umfasst dabei prominente Längsfalten, eine uniforme zirkuläre Mukosafältelung, eine papuläre Mukosa sowie disseminiert oder in Clustern stehende weißliche Beläge [19]. Nicht selten finden sich sehr schwach ausgeprägte oder keine makroskopischen Veränderungen – was die Bedeutung einer ausgiebigen und sorgfältigen Biopsiegewinnung aus dem Ösophagus unterstreicht. In einer größeren pädiatrischen Studie fanden sich bei 32% der Kinder mit EoE keinerlei makroskopische Veränderungen.

Es wird empfohlen, Biopsien aus dem distalen, mittleren und proximalen Ösophagus zu entnehmen [10]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Verlauf werden endoskopisch auch langstreckige Lumeneinengungen und Strikturen gefunden, die dann einer endoskopischen Dilatation bedürfen.

Die histologische Sicherung einer EoE erfolgt über den Nachweis von eosinophilen Granulozyten im Ösophagus, die physiologi-

scherweise dort nicht zu finden sind. Als Cut-off zum eindeutigen EoE-Nachweis gelten ≥ 15 Eosinophilen pro HPF (high power field). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass auch andere Erkrankungen (u. a. gastroösophagealer Reflux, Morbus Crohn, Infektionen, Zöliakie, Vaskulitiden, Hypereosinophilie Syndrom HES, Achalasie, Medikamentenallergie, Connective tissue disease) zu einer Vermehrung der intramukosalen Eosinophilen führen können [20].

Ist der histologische Nachweis einer EoE erbracht und sind die Differenzialdiagnosen ausgeschlossen, die ebenfalls zu einer Eosinophilie im Ösophagus führen, sollte die Suche nach den auslösenden Faktoren erfolgen.

Da die EoE am häufigsten durch nutritive aber auch aerogene Faktoren induziert wird, bedarf es zunächst einer detaillierten Ernährungs- und Allergieanamnese. Unterstützend hierbei hat sich zumindest in der Pädiatrie ein ausführliches 7-Tage-Ernährungsprotokoll erwiesen, um potenziell auslösende Nahrungsmittel zu identifizieren. Je nach Häufigkeit des Verzehrs kann dann eine individuelle Priorisierung bezüglich der Expositionswahrscheinlichkeit erfolgen. Dies kann hilfreich sein bei der Auswahl der über eine Elimination zu testenden Nährstoffe.

Somit kommt der Anamnese, der genauen Darstellung von Symptomatik und des klinischen Verlaufs, eine zentrale Rolle in der initialen Diagnostik zu. Ergeben sich hier Hinweise auf allergie-triggernde Nahrungsmittel, kann im Einzelfall eine weiterführende serologische und ggf. auch testbasierte Allergiediagnostik diskutiert werden.

Zur Identifizierung auslösender Nahrungsmittel können unterschiedliche Ernährungsregime zum Nahrungsmittelimination und -reexposition verwendet werden. Grundsätzliches Prinzip dabei ist, nach Elimination des oder der Allergene nach 6–8 Wochen den Effekt auf die eosinophile Entzündung zu überprüfen.

Die höchste Allergenkenz wird entweder durch eine Aminosäuren basierte Elementardiät oder eine Eliminationsdiät (Six-Food-Elimination-Diet, SFED) erreicht. Letztere schließt die ursächlich sechs häufigsten Nahrungsmittelallergene bzw. -allergengruppen (Weizen, Soja, Kuhmilch, Hühner, Nüsse/Erdnuss, Fische/Schalentiere) aus. Remissionsraten von über 90% für die Elementardiät und 70% für die SFED können initial erreicht werden [22].

Die detaillierte Darstellung der unterschiedlichen Ernährungsregime zur Diagnostik und Therapie der EoE werden im Artikel von Frau I. Reese dargestellt.

Pharmakologische Therapie

Ziele der EoE-Behandlung sind neben der Symptombefreiung vor allem die nachhaltige Beseitigung der eosinophilen Inflammation und damit Vermeidung der sekundären Veränderungen – von der Gedeihstörung des Kindes bis hin zum bindegewebigen Umbau des Ösophagus (fibrotic esophageal remodeling) [23]. Dabei wird auch betont, dass die „längerfristige Vermeidung triggernder Nahrungsmittel zu einer nachhaltigen medikamentenfreien klinischen und histologischen Remission der EoE“ führen sollte [10].

In der Therapieplanung zu berücksichtigen sind neben dem Alter die praktische Durchführbarkeit, Motivation und damit Compliance des Patienten. Dies hat nicht nur Einfluss auf die Art der Therapie, sondern auch auf Dosis und Therapiedauer.

Protonenpumpeninhibitoren

Die Effektivität der PPI, vor allem in der initialen Therapie, liegt in diversen Studien bei 30–70%.

Dabei ist klar zwischen einer histologischen Remission (Eosinophile ≤ 5 HPF) und einer klinischen Remission zu unterscheiden. Histologisch nachgewiesene Remissionsraten liegen zumeist bei 50%, das klinische Ansprechen bei über 60% [24, 25]. Durch PPI werden die Genexpression von Eotaxin-3 und den Interleukinen IL-5 und IL-13 runter reguliert (Normalisierung des entzündungsspezifischen Transkriptom), was zu einer Reduktion der pathologischen Mukosapermeabilität beiträgt [26].

Damit ist deutlich, dass die PPI-Therapie eine rein symptomatische ist. Dies wirft die grundsätzliche Frage auf, ob man es beim Erfolg der PPI, zum Beispiel bei der PPI-responsiven EoE, belässt und die Suche nach den eigentlichen Auslösern (zum Beispiel bestimmte Nahrungsmittel) aufgibt.

Trotz effektiver Pharmakotherapie hat die Elimination der EoE auslösenden Faktoren Priorität i.S. einer nachhaltige Behandlung

Topische Steroide

Für Budesonid und Fluticason konnte in zahlreichen Studien (randomisiert, placebo-kontrolliert) sowie in umfangreichen Metaanalysen eine hohe histologische wie auch klinische Remissionsrate gezeigt werden [26]. Insgesamt scheint das Budesonid dabei dem Fluticason in der Wirkung überlegen, komplette Remissionen zum Beispiel von 54 vs. 35% (n.s.) und ein klinisches Ansprechen von 75 vs. 40% werden berichtet [27, 28]. Allerdings werden auch Rezidivraten nach Therapieende von bis zu 90% beschrieben.

Während Fluticason-Präparationen auf dem zu verschluckenden Inhalationspuder basieren, stehen für Budesonid mittlerweile Schmelztabletten unterschiedlicher Dosierungen zur Verfügung.

Andere topische Steroide (Ciclesonid, Mometasom) werden derzeit auf die Wirkung bei EoE untersucht.

Systemische Steroide

Diese zeigen sich in ihrer Wirkung vergleichbar denen der topischen Steroide, haben nur deutlich mehr Nebenwirkungen [26]. Sie werden nicht zur Standardtherapie empfohlen.

Therapien ohne relevante Wirkung

Als kaum oder nicht effektiv in der EoE-Behandlung haben sich Azathioprin, Calcineurininhibitoren, Cromoglicinsäure, Prostaglandin-D2-Receptorantagonisten, Leukotrien-Inhibitoren (Montelukast), Anti-TNF α -Antikörper (Infliximab), Antihistaminika sowie monoklonale Anti-IgE-Antikörper gezeigt [29]. Andere monoklonale Antikörper zielen fokussiert auf eine selektive Hemmung der hauptsächlich beteiligten Interleukine ab. Dupilumab inhibiert Wirkung von IL-4 und IL-13. Als Anti-IL5-Antikörper werden Mepolizumab und Reslizumab eingesetzt. Abschließende Bewertungen, v. a. in der längerfristigen Anwendung stehen aus [10, 26].

Follow up

Entscheidend für den mittel- und langfristigen Erfolg einer EoE-Behandlung sind die Therapieüberwachung (klinische Reevaluation und Endoskopie) und eine professionelle Begleitung (Ernährungsfachkräfte, Allergologen, Kindergastroenterologen, Gastroenterologen, u. a.).

Ob Eliminationsdiät oder medikamentöse Therapie, es bedarf zur Therapieüberwachung und -Steuerung häufiger Gastroskopen. Diese sind mittlerweile auch im Kindes- und Jugendalter im Setting eines erfahrenen kindergastroenterologischen Teams sicher, schnell und effektiv durchführbar. Nichtsdestotrotz sollten die Endoskopien auf ein Mindestmaß reduziert und sinnvoll indiziert werden. Während der Therapiephase können zukünftig weniger invasive Verfahren wie der String-Test oder der Cytosponge eingesetzt werden, mit denen über eine absorbierende Kordel oder ein Schwämmchen Epithelzellen und Cytokin-Profile der Ösophagusmukosa gesammelt und auf das Ausmaß der eosinophilen Entzündung hin untersucht werden können [30, 31].

Keine der aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen hat überragende Vorteile gegenüber den jeweils anderen Therapien. Die Entscheidung über die Therapieauswahl sollte individuell erfolgen und Faktoren wie Motivation, Alter, Durchführbarkeit und Compliance berücksichtigen.

Für eine höhere Therapieeffizienz durch Kombination von Therapien gibt es bisher keine belastbaren Nachweise.

Für die Zukunft stellt sich neben der Suche nach individuellen Behandlungskriterien (welche Behandlung für welchen Patienten?) und der Suche nach Markern zur Früherkennung einer EoE auch die Frage der Therapie-Exit-Strategien. Unklar ist noch, wann, wie und unter welchen Bedingungen (Begleitmedikation?) zuvor eliminierte Nahrungsmittel wieder einzuführen sind, insbesondere dann, wenn die EoE-Auslöser Allergene sind, die ein Risiko für eine Anaphylaxie darstellen.

Fazit

Zur Diagnostik der Behandlung einer EoE stehen diverse Methoden und Therapieoptionen – vor allem nutritiv und medikamentös – zur Verfügung, die darauf abzielen, möglichst früh, konsequent und effektiv die eosinophile Entzündung des Ösophagus zu beseitigen – und nicht alleine Symptome zu verbessern.

Aufgrund der altersabhängig oft unspezifischen und recht variablen Symptomatik, die immer noch zu einer hohen diagnostischen Latenz führt, ist von einer gewissen Dunkelziffer auszugehen. Es sollte rechtzeitig an eine EoE als Differenzialdiagnose gedacht werden, insbesondere im Kontext des gastroösophagealen Refluxes.

Angeichts tatsächlich steigender Inzidenzen und der Komplexität in der Suche nach den auslösenden Faktoren, stellt die EoE alle Beteiligten weiterhin vor große Herausforderungen, denen mit einem gut koordinierten Management begegnet werden kann.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1640-1648.
- [2] Williamson P, Aceves S. Allergies and Eosinophilic Esophagitis – Current Updates for the Pediatric Gastroenterologist. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019; 21: 56.
- [3] Reed CC, Iglesia EGA, Commins SP, Dellon ES. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122: 296-301.
- [4] Pelz BJ, Wechsler JB, Amsden K, Johnson K, Singh AM, Wershil BK, Kagalwalla AF, Bryce PJ. IgE-associated food allergy alters the presentation of paediatric eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 1431-1440.
- [5] Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, Rothenberg ME, Terreehorst I, Muraro A, Lucendo AJ, Schoepfer A, Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016; 71: 611-620.
- [6] Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, Jacques K, Wang D, Melin-Aldana H, Nelson SP. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53: 145-149.
- [7] Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, Liacouras CA. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 461-467.e5.
- [8] Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Eosinophilic esophagitis: interactions with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014; 43: 243-256.
- [9] Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 1-7.
- [10] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5: 335-358.
- [11] Votto M, De Filippo M, Caminiti L, Carella F, de Castro G, Landi M, Olcese R, Vernich M, Marseglia GL, Ciprandi G, Barberi S. Eosinophilic gastrointestinal disorders and allergen immunotherapy: Lights and shadows. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32: 814-823.
- [12] Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, Pedersen L. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 662-670.
- [13] Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 3-15.
- [14] Carr S, Chan ES, Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14 (Suppl 2): 58.
- [15] Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E, Pérez-Fernández MT, Ghisa M, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, et al. Accurate and timely diagnosis of Eosinophilic Esophagitis improves over time in Europe. An analysis of the EoE CONNECT Registry. *United European Gastroenterol*. 2022; 10: 507-517.
- [16] Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, Abonia JP, Lee JJ, Hommel KA, Varni JW, Grotjan JT, Eby M, He H, Marsolo K, Putnam PE, Garza JM, Kaul A, Wen T, Rothenberg ME. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical

- features of disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 1519-1528.e8.
- [17] Lucendo AJ, Molina-Infante J. Limitation of Symptoms as Predictors of Remission in Eosinophilic Esophagitis: The Need to Go Beyond Endoscopy and Histology. *Gastroenterology*. 2016; 150: 547-549.
 - [18] De Matteis A, Pagliaro G, Corleto VD, Pacchiarotti C, Di Giulio E, Villa MP, Parisi P, Vassallo F, Ziparo C, Di Nardo G. Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Findings and Diagnostic Approach. *Curr Pediatr Rev*. 2020; 16: 206-214.
 - [19] Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J, Arias-González L. The role of endoscopy in eosinophilic esophagitis: from diagnosis to therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11: 1135-1149.
 - [20] Egritas Gurkan O, Ozturk H, Karagol HIE, Ceylan K, Duztas DT, Ekinci O, Sari S, Dalgic B, Bakirtas A. Primary Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Beyond Eosinophilic Esophagitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021; 72: 294-299.
 - [21] Yousef E, Korotkaya Y, Simpson AB. Eosinophilic esophagitis in children: Updates and practical aspects of management for allergists in a non-tertiary care private practice setup. *Allergy Asthma Proc*. 2022; 43: 5-11.
 - [22] Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014; 146: 1639-1648.
 - [23] Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr*. 2018; 177: 649-663.
 - [24] Lucendo AJ. Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: current options and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020; 16: 63-77.
 - [25] Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 13-22.e1.
 - [26] Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022; 15: 17562848211068665.
 - [27] Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, Gebhart JH, Tylicki AE, Shoyoye SO, Martin CF, Galanko JA, Baron JA, Shaheen NJ. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019; 157: 65-73.e5.
 - [28] Munoz-Osores E, Maldonado-Campos I, Olivares-Labbe MT, Villarroel L, Gana JC. Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020; 146: e20200874.
 - [29] Bonis PA, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis. *UpToDate Call*. 2022; 06/10.
 - [30] Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, Geno DM, Beitia RA, Chang AO, Shaheen NJ, Fitzgerald RC, Dellon ES. Accuracy and Safety of the Cytosponge for Assessing Histologic Activity in Eosinophilic Esophagitis: A Two-Center Study. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 1538-1544.
 - [31] Ackerman SJ, Kagalwalla AF, Hirano I, Gonsalves N, Katcher PM, Gupta S, Wechsler JB, Grozdanovic M, Pan Z, Masterson JC, Du J, Fantus RJ, Alumkal P, Lee JJ, Ochkur S, Ahmed F, Capocelli K, Melin-Aldana H, Biette K, Dubner A, et al. One-Hour Esophageal String Test: A Nonendoscopic Minimally Invasive Test That Accurately Detects Disease Activity in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114: 1614-1625.

Übersicht

Review

©2022 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0344-5062

Diätetische Optionen bei eosinophiler Ösophagitis

I. Reese

Ernährungsberatung und -therapie mit Schwerpunkt Allergologie, München

Schlüsselwörter

Elementardiät – six-food-elimination diet – four-food-elimination diet – step-up – step-down

Key words

elemental diet – six-food-elimination diet – four-food-elimination diet – step-up – step-down

Diätetische Optionen bei eosinophiler Ösophagitis

Diätetische Ansätze spielen in der Diagnostik und Therapie der eosinophilen Ösophagitis eine zentrale Rolle. Doch aufgrund fehlender diagnostischer Laborparameter zur Identifizierung individueller Trigger, gründen sich die verschiedenen diätetischen Verfahren vor allem auf klinische Erfahrungen. Jede der eingesetzten Diäten ist mit Vor- und Nachteilen verbunden; die Diät der Wahl gibt es nicht. Deshalb sollte die Entscheidung über einen Diätversuch im Gespräch mit den Patienten und ihrem Umfeld unter Abwägung individueller Ziele und Grenzen getroffen werden. Um Patienten optimal informieren und bei der Wahl der Diät unterstützen zu können, ist es notwendig, sich mit den Vor- und Nachteilen der unterschiedlichen diätetischen Optionen, die im folgenden Artikel vorgestellt und diskutiert werden, vertraut zu machen.

Dietary options in eosinophilic esophagitis

Dietary strategies play a key role in the diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis. Due to the lack of laboratory parameters to identify individual triggers, most dietary strategies are largely empirical. However, each diet has pros and cons; an ideal diet is not available. Therefore, the decision on a dietary approach to be followed should be made with the patients and their families considering individual aims and limits. In order to best inform patients and to support them with the decision on the dietary strategy, it is mandatory to become acquainted

with the pros and cons of the different dietary options, which will be presented and discussed in the following article.

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) wurde bereits in den frühen 1990er Jahren als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben, aber in ihrer Tragweite trotzdem erst in den letzten Jahren wahrgenommen [1, 2]. 2011 einigte man sich auf die erste formale Definition – einer immun-/antigen-vermittelten Erkrankung, die auf den Ösophagus beschränkt ist und sich auszeichnet durch Symptome einer Speiseröhren-Dysfunktion und einer vorherrschend eosinophilen Entzündung [3]. Seither ist das Verständnis zum Pathomechanismus der Erkrankung stetig gewachsen. 2017 wurde eine europäische Leitlinie zur Diagnose und Therapie der EoE bei Kindern und Erwachsenen veröffentlicht, an der auch die europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie EAACI beteiligt war [4]. Inzwischen sind weitere Handlungsempfehlungen publiziert worden [5, 6], doch die therapeutischen Möglichkeiten, den bekannten Langzeitfolgen Fibrosierung und Stenose entgegen zu wirken, sind nach wie vor begrenzt [7, 8, 9].

Reese I. Diätetische
Optionen bei eosinophiler
Ösophagitis.
Allergologie.
2022; 45: 749-757.
DOI 10.5414/ALX02362

citation

Manuskripteingang: 04.08.2022; akzeptiert in überarbeiteter Form: 29.08.2022

Korrespondenzadresse: Dr. Imke Reese, Ernährungsberatung und -therapie,
Schwerpunkt Allergologie, Ansprengerstr. 19, 80803 München,
reese@ernaehrung-allergologie.de



Umfangreiche Diätansätze stellen ein Risiko für die Versorgung dar

EoE als nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie

Die EoE gilt als Form einer Nahrungsmittelallergie – allerdings wird inzwischen davon ausgegangen, dass IgE keine maßgebliche Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung spielt, obwohl es sich bei den Betroffenen häufig um Atopiker handelt [4, 10]. So führt eine allergietestbasierte Elimination in weniger als der Hälfte der Fälle zu einer histologischen Remission – bei Erwachsenen ist der Anteil der Ansprecher noch niedriger [4, 11, 12]. Auch dass Ansätze, die EoE über anti-IgE-Gabe zu therapieren, nicht erfolgreich waren, spricht gegen eine wesentliche Rolle des IgE bei der Pathogenese dieser Erkrankung [7, 8, 9, 10, 12]. Die aktuelle Datenlage spreche dafür, so ein aktueller Review, dass eine genetisch vorhandene Dysfunktion des Speiseröhrenepithels zu einem erhöhten Kontakt mit Nahrungsmittelallergenen führe, und es in Folge zu einer spezifischen Immunreaktion im Sinne einer Typ 2 Inflammation komme [10]. Als Ursache für die eingeschränkte Barrierefunktion des Speiseröhrenepithels wird u. a. eine erniedrigte Expression von Protease Inhibitoren und in Folge eine erhöhte Protease-Aktivität diskutiert [13].

Entsprechend ist die Identifikation potentieller Trigger über klassische Allergietests oftmals nicht möglich, auch wenn Beobachtungen dafür sprechen, dass ein Großteil der Betroffenen, vor allem im Kindesalter, von einer Auslassdiät profitiert [4, 11]. Die vorhandene Datenlage weist darauf hin, dass die meisten Betroffenen auf ein bis drei Lebensmittel reagieren [14]: Dabei sind die beiden häufigsten Auslöser – unabhängig vom Alter der Betroffenen – Milch und Weizen, aber auch andere Lebensmittel können relevante Trigger sein. Da sowohl Milch als auch Weizen häufige Auslöser IgE-vermittelter Reaktionen im Kindesalter sind, kann in dieser Alltagsgruppe ein Allergietest trotzdem sinnvoll sein, um das Risiko von Soforttypreaktionen nach längerer Karenz einschätzen zu können [15, 16]. Aufgrund der beobachteten Erhöhung spezifischer IgG(4) Antikörper gegen Nahrungsmittel bei Betroffenen wurde auch ihre Bestimmung als diagnostisches Instrument diskutiert [17]. Inzwischen wird die Erhöhung aber als ein Versuch des Immunsystems gewertet, die

Typ 2 Inflammation herunter zu regulieren, die sich zur Identifizierung potentieller Trigger allerdings nicht nutzen lässt [14]. Neben nahrungsmittelspezifischem IgG4 finden sich in aktiven Phasen einer EoE auch erhöhte epithelialspezifische IgG4-Antikörper [9, 18]. Diagnostisch werden diese Beobachtungen aber bisher nicht genutzt.

1. Möglichkeiten der diätetischen Intervention

Diagnostisch und therapeutisch wird deshalb international auf empirische Diäten gesetzt (Tab. 1.), deren individueller Erfolg nur histologisch gesichert werden kann, nachdem der bzw. die potentielle(n) Trigger gemäß europäischer Leitlinie für 6 (bis 12) Wochen gemieden wurde(n) [4]. Diese variable Angabe ist insofern verwunderlich, als die bestehende Studienlage lediglich einen Zeitraum über 4 – 6 Wochen rechtfertigen würde [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Eine Arbeitsgruppe hat eine Diätintervention über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht [28]. Deren retrospektiv erhobenen Daten zeigen nicht, dass eine längere Diätdauer bessere Ansprechraten hat [29]. Die meisten international aktiven Arbeitsgruppen empfehlen einen Zeitraum von 6 – 8 Wochen zur Wiedereinführung von Lebensmitteln [14, 30, 31].

Grundsätzlich existieren zwei Ansätze diätetischer Interventionen („step-down“ vs. „step-up“), die sich durch ihr primäres Ziel unterscheiden [14]: Der zuerst beschriebene Ansatz mit dem Ziel einer möglichst schnellen Remission wird als „step-down-approach“ bezeichnet: Er basiert auf einer maximalen Begrenzung des Speiseplans in Form einer Elementardiät oder durch eine empirisch zusammengestellte Elimination häufiger und damit potentieller Trigger, die sogenannte „six food elimination diet (6FED)“. Führt die umfangreiche Begrenzung zur Remission der Erkrankung folgt eine schrittweise Wiedereinführung von Lebensmitteln, um den oder die individuellen Auslöser zu identifizieren. Ein nicht zu unterschätzendes Risiko von stark einschränkenden Diäten liegt in einer möglichen Gewichtsabnahme: In einer Untersuchung verschiedener Therapieansätze bei erwachsenen Patienten mit EoE wurde

Eine Elementardiät ist nur in Ausnahmefällen indiziert

eine Gewichtsabnahme bei 15 von 23 Teilnehmern beobachtet, wobei bei vier Patienten die Gewichtsabnahme mit über 10% im kritischen Bereich lag [27].

Aufgrund der enormen Einschränkung des „step-down“-Ansatzes, dem Risiko einer unzureichenden Bedarfsdeckung und einer langwierigen diagnostischen Phase zur Identifizierung individueller Trigger wird inzwischen häufig der erstmals von Molina-Infante und Mitarbeiter beschriebene „step-up approach“ gewählt [32]. Hier ist das vorrangige Ziel, die Zahl der eliminierten Lebensmittel und damit auch die diagnostische Phase in der Hoffnung auf schnelle Identifizierung relevanter Trigger initial zu begrenzen.

1.1. Elementardiät

Eine Aminosäureformula als alleinige Grundlage der Ernährung wurde erstmals 1995 von Kelly und Mitarbeitern in einer prospektiven Untersuchung an Kindern mit EoE eingesetzt [19]. Arias und Mitarbeiter bewerteten 2014 12 Studien an Kindern und eine an Erwachsenen [11]. Inzwischen wurde eine weitere Untersuchung an Erwachsenen publiziert [21]. Mit einer Remissionsrate nach 4 – 6 Wochen von über 90% gilt diese Diätstrategie als wirkungsvollste, aber auch als einschränkendste Maßnahme [4, 6]. Kommt es nach der initialen Diät zur Remission, folgt eine sehr lange diagnostische Phase mit zahlreichen Spiegelungen zur Überprüfung einer erfolgreichen Einführung wiederaufgenommener Nahrungsmittel. Als alleinige Ernährung wird eine Elementardiät nach dem Säuglingsalter nur für kurze Zeiträume bei wenigen selektierten Betroffenen empfohlen [4, 6, 14, 33]. Insbesondere bei Gedeihstörungen ist der Einsatz von Aminosäureformula aber ein schneller und effektiver Weg, die Kinder bedarfsdeckend zu ernähren.

Gegenargumente sind neben dem gewohnungsbedürftigen und folglich oftmals abgelehnten Geschmack u. a. ein andauerndes Verlangen nach Essen, eine massive soziale Einschränkung, hohe Kosten, eine niedrige Lebensqualität und nicht zuletzt eine oftmals problematische Bedarfsdeckung, wenn die Formula nicht in ausreichender Menge aufgenommen wird [14, 33]. So wurden in beiden Studien zum Einsatz einer

Elementardiät bei Erwachsenen mäßige bis deutliche Gewichtsverluste nach 4 Wochen beobachtet [20, 21]: Während in der Intervention von Petersen und Mitarbeitern Gewichtsabnahmen zwischen 3 und über 7 Kilo beobachtet wurden, konnte das Ausmaß der Gewichtsreduktion bei Warners und Mitarbeitern durch eine optimierte Formula auf im Mittel 1,4 kg begrenzt werden.

Im Kleinkindalter könnte ein Einsatz über längere Zeit darüber hinaus Geschmackpräferenzen und die Entwicklung motorischer Fähigkeiten negativ beeinflussen [33]. Dagegen kann eine Elementardiät bei geschmacklicher Akzeptanz zur Supplementation einer unzureichenden Grundernährung eine wichtige Rolle spielen.

1.2. 6FED – six food elimination diet

Die bekannteste und am besten untersuchte Eliminationsdiät bei EoE ist die 6FED. Sie basiert auf der Meidung von sechs Lebensmitteln bzw. Lebensmittelgruppen: Milch, Eier, Soja, Weizen, Nüsse und Erdnüsse, Fisch und Meerestiere. Allerdings ist die Auslegung der zu meidenden Lebensmittel nicht immer einheitlich. So wird in einigen Arbeitsgruppen statt Weizen Gluten gemieden, was die Diät noch einschränkender macht und aus ernährungspysiologischer Sicht eher nicht empfohlen wird [34]. Einige spanische Arbeitsgruppen eliminieren nicht nur Soja, sondern sämtliche Hülsenfrüchte [24, 35]. Auch für die SFED sind hohe Ansprechraten (52 – 80%) bis zur ersten Spiegelung beschrieben [11, 30], allerdings folgt auch dieser Diät eine sehr lange anschließende diagnostische Phase mit zahlreichen Spiegelungen. Legt man eine Zeitdauer von 6 – 8 Wochen für jedes einzuführende Lebensmittel zugrunde, sind es sechs bis acht Einführungsphasen (abhängig davon, ob man Nüsse und Erdnüsse sowie Fisch und Meerestiere als Gruppe oder getrennt einführt) à 6 – 8 Wochen nach initialer Remission bis alle Lebensmittelgruppen ausgetestet sind. Damit dauert die diagnostische Phase im Minimum 36 Wochen, was angesichts der Notwendigkeit, den Erfolg jeder Einführung über eine Spiegelung zu prüfen, unrealistisch erscheint.

Tab. 1. Vergleich verschiedener diätetischer Interventionen. Nach [14, 43].

Diätetischer Ansatz	Vorteile	Nachteile	Beurteilung
Elementardiät (ED)	Höchste Ansprechrate (> 90%) bis zur ersten Spiegelung <i>häufiger Einsatz = mäßig Erfahrungen</i>	Geschmack, Verlangen nach Essen, soziale Einschränkung, Kosten, niedrige Lebensqualität, Bedarfsdeckung problematisch, wenn nicht ausreichend ED aufgenommen wird sehr lange anschließende diagnostische Phase (step-down) mit zahlreichen Spiegelungen	Nach dem Säuglingsalter anwendbar nur für kurze Zeiträume bei wenigen selektierten Betroffenen bzw. zur Supplementation einer unzureichenden Grundernährung
Six food elimination diet (6FED) – ohne Milch/Milchprodukte – Eier – Weizen/Gluten? – Soja – Nüsse und Erdnüsse – Meerestiere	Hohe Ansprechrate (52 – 80%) bis zur ersten Spiegelung, weniger Spiegelungen als bei ED <i>häufiger Einsatz = viel Erfahrungen</i>	Hohe Anforderungen an Essenzubereitung, extrem starke Einschränkung des Speiseplans, sehr schwierige Bedarfsdeckung, soziale Einschränkung, niedrige Lebensqualität sehr lange anschließende diagnostische Phase (step-down) mit zahlreichen Spiegelungen	Diät der Wahl bei hohem Leidensdruck der Erkrankungen UND gutem Ernährungszustand UND Zeit und Ressourcen für Essenzubereitung, idealerweise bei einer Obst- und Gemüse-basierten Ernährung
Four food elimination diet (4FED) – ohne Milch/Milchprodukte – Eier – Weizen/Gluten? – Soja	Mäßige Ansprechrate bis zur ersten Spiegelung, weniger Spiegelungen als bei ED und SFED <i>mäßiger Einsatz = mäßig Erfahrungen</i>	Hohe Anforderungen an Essenzubereitung, starke Einschränkung des Speiseplans, schwierige Bedarfsdeckung, soziale Einschränkung, niedrige Lebensqualität lange anschließende diagnostische Phase (step-down) mit zahlreichen Spiegelungen	s. 6FED mit dem Vorteil, dass weniger häufige Auslöser wie Nüsse, Erdnüsse und Meerestiere nicht gemieden werden müssen
Step-up approach nach Originalstudie: Anfangs two food group elimination diet (2FGED): – ohne Milch/Milchprodukte von Kuh, Schaf und Ziege – glutenhaltige Getreide inkl Hafer 4FGED (+ Ei, Hülsenfrüchte) 6FGED (+ Nüsse, Meerestiere)	Weniger Einschränkungen, weniger Spiegelungen, vor allem wenn ein Ansprechen bereits auf die erste Phase beobachtet wird	Evtl. längere Zeit bis zum Ansprechen, wenn ein step-up nötig ist lange diagnostische Phase, um herauszufinden, dass Nahrungsmittel KEIN Auslöser sind (~ 20% der Betroffenen)	Individueller Ansatz (vor allem, wenn nicht so streng wie in der Originalstudie umgesetzt) mit weniger Einschränkungen und folglich niedrigerem Leidensdruck durch die Diät

Ein individueller Step-up Ansatz hat für die meisten Betroffenen mehr Vor- als Nachteile

Hinzu kommen hohe Anforderungen an die Zubereitung der Mahlzeiten bei einer extrem starken Einschränkung des Speiseplans, die eine ausreichende Nährstoffbedarfsdeckung zu einer großen Herausforderung macht, aber auch mit deutlichen sozialen Einschränkungen und folglich einer niedrigen Lebensqualität einhergeht bzw. einhergehen kann. Damit steigt offenbar auch das Risiko einer Ess-Störung [36].

Insofern ist diese Diät nur dann zu verantworten, wenn (a) der Leidensdruck der Erkrankung höher eingeschätzt wird als der Leidensdruck der Diät, (b) der Ernährungszustand eine solche Diät zulässt, (c) ein unkompliziertes Ernährungsverhalten vorliegt und (d) der Betroffene und die Familie über die notwendigen Ressourcen bzgl. Zeit und Kochkompetenz verfügen. Auf Basis einer Gemüse- und Obst-basierten Diät alle Nährstoffe bedarfsdeckend zuzuführen, ist eine Herausforderung, die nicht zu unterschätzen ist. Aus diesen Gründen halten viele Experten die 6FED im Kindesalter für nicht durchführbar.

Wird statt einer 6FED eine „four food elimination diet“ (4FED) eingesetzt und damit weniger wahrscheinliche Auslöser wie Nüsse und Erdnüsse sowie Fisch und Meerestiere erst einmal nicht gemieden, werden einige Nachteile der 6FED abgemildert, die meisten Herausforderungen bleiben aber bestehen, weil die wichtigen Grundnahrungsmittel Milch, Ei und Weizen weiterhin gemieden werden und kalziumangereicherte Sojaprodukte als adäquater Milchersatz wegfallen.

1.2. Step-up Ansatz

Um der langen diagnostischen Phase mit zahlreichen Spiegelungen und den massiven Einschränkungen inkl. seiner Folgen pragmatisch zu begegnen, hat eine spanische Arbeitsgruppe den „step-up approach“ entwickelt [32]. In der Originalstudie wurden in der initialen Diätphase Milch und Milchprodukte von Kuh, Schaf und Ziege sowie glu-

Es bestehen viel zu wenig Langzeiterfahrungen mit der Meidung von Lebensmitteln (-gruppen)

tenhaltige Produkte inkl. Hafer gemieden. Deshalb spricht die Arbeitsgruppe auch von einer „two food group elimination diet (2FGED)“. Dies führte in der Originalstudie in 43% der Fälle (n = 56/130) zur Remission. Kam es nicht zum (vollständigen) Abklingen der Beschwerden, wurden zusätzlich Ei und Hülsenfrüchte (4FGED) gemieden, mit einem Erfolg bei 10 von 54 Betroffenen (19%). Bei weiteren 8 von 27 Patienten (29%) stellte sich die Remission erst nach Erweiterung der Diät um Schalenfrüchte, Meerestiere und Fisch auf eine 6FGED ein. Damit waren die Remissionsraten der Patienten („per protocol“), d. h. bei den Teilnehmern, die die entsprechende Kostform auch einhielten, 43% für die 2FGED, 60% für die 2FGED und 4FGED zusammen betrachtet und 79% für alle drei Diäten gemeinsam. Im Umkehrschluss war es folglich 21% der Patienten weder über 2FGED noch über 4FGED noch über 6FGED möglich, ihren individuellen Trigger zu identifizieren.

Der große Vorteil des step-up Ansatzes ist die deutlich weniger einschränkende Kost und kürzere Diätdauer für die Betroffenen, bei denen gleich initial der oder die individuell relevante(n) Auslöser gemieden werden. Ob es sich dabei um die beiden häufigsten Auslöser Milch und Weizen handelt, ob – wie in der spanischen Originalstudie – Auslösergruppen empirisch gemieden werden oder nur diese beiden Auslöser selbst oder ob individuell ermittelte potentielle Auslöser gemieden werden, die Idee des step-up Ansatzes ist, die diätetische Intervention erst einmal überschaubar zu halten. Im Praxisalltag ist zu empfehlen, ein bis zwei mögliche Auslöser über die (Ernährungs-) Anamnese, idealerweise unterstützt durch ein Ernährungs- und Symptombuch, individuell zu ermitteln und diagnostisch zu meiden. Kommt es darunter nicht zur Remission, sind weitere potentielle Auslöser zu erwägen.

Der gravierendste Nachteil des Ansatzes zeigt sich vor allem für die Patienten, die letztendlich von keiner der Diäten profitieren. Denn diese müssen ein langwieriges Diätregime durchlaufen, bevor sie Nahrungsmittel als Trigger ausschließen können. Deshalb werden inzwischen auch kombinierte Ansätze propagiert, die zum Beispiel mit milchfrei beginnen und bei fehlender Remission umfangreicheren Diätregime wie 6FED, 4FED oder 8FED folgen lassen [29, 37].

2. Langzeiterfahrungen mit der Meidung individueller Trigger

Auch wenn Eliminationsdiäten kurzfristig zur Remission führen, sind Langzeiterfahrungen begrenzt und vor allem für das Erwachsenenalter veröffentlicht. Auch wenn Lucendo und Mitarbeiter 2013 angaben, dass alle Patienten, die auf 6FED angesprochen und ihre Trigger weiterhin gemieden hatten, bis zu 3 Jahren in histologischer und klinischer Remission blieben, galt das nur für 4 der 49 Teilnehmer, die initial von der 6FED profitiert hatten [24]. Selbst in der Untersuchung von Molina-Infante und Mitarbeitern, in der individuelle Trigger für den Großteil der Diätansprecher identifiziert wurden, war das nicht für alle Diätresponder der Fall [32]. Außerdem wurde innerhalb der eliminierten Lebensmittelgruppen keine Testung einzelner Auslöser vorgenommen, sodass langfristig ganze Lebensmittelgruppen als individuelle Auslöser postuliert wurden.

In zahlreichen Studien mit erwachsenen Betroffenen wurde beobachtet, dass ein beträchtlicher Anteil von Betroffenen, die initial von einer (umfangreichen) Diät profitieren, im Anschluss keinen oder keinen kompletten Kostaufbau durchführen [21, 26, 27]. Möglicherweise wird die Diät von einigen Betroffenen lediglich dafür genutzt, kurzfristig ein Abklingen der Inflammation und ein Absinken der Eosinophilen zu bewirken. Hunter und Mitarbeiter zeigten eine Ansprechrate auf initiale Diät bei 38 Teilnehmern, wobei 15 lediglich als Teilresponder gewertet wurden [27]. Individuelle Trigger ließen sich im Anschluss an verschiedene initiale Diätregime aber nur bei 14 Patienten ermitteln. Dabei durchliefen nur 10 Patienten einen kompletten Kostaufbau. Reed und Mitarbeiter werteten 21 von 52 Teilnehmern als histologische Responder nach unterschiedlichen Diätinterventionen. Langfristig (nach etwa 2 Jahren Follow-up) wurde ein Ansprechen aber nur bei 10 Patienten beobachtet. Unklar bleibt, ob diese nach wie vor ihr strenges initiales Diätregime einhielten oder bereits einen Kostaufbau zur Identifizierung individueller Trigger durchgeführt hatten [26]. Auch in der Untersuchung von Warners und Mitarbeitern waren nur drei Viertel der (Teil-)Anprecher bereit, an einem Kostaufbau teilzunehmen [21]: Dabei wurde

Milch bei 3 Patienten als Trigger bestätigt, bei weiteren 2 Patienten angenommen. Drei Teilnehmer entwickelten Symptome nach Ei, Nüssen und Samen sowie Weizen. Bei 3 Patienten war kein Trigger identifizierbar. 6 Monate nach abgeschlossener Wiedereinführung aller Lebensmittelgruppen zeigte eine Follow-Up-Endoskopie bei allen sechs untersuchten Patienten erneut eine aktive EoE.

Auch im Kindesalter sind die Langzeiterfahrungen begrenzt [33]. Spannend sind erste Versuche, bei kuhmilchvermittelter EoE verträgliche Verarbeitungsformen einzuführen. So konnten Leung und Mitarbeiter zeigen, dass von 15 kuhmilchreaktiven Kindern 11 verbackene Milch tolerierten, bei einem Patienten ließ sich langfristig sogar verbackener Käse auf Pizza einführen [38, 39]. Darüber hinaus gibt es erste Erfolge einer epikutanen Immuntherapie auf die Verträglichkeit von Milch [40, 41].

Fazit

Aufgrund mangelnder bzw. eingeschränkter Testverfahren zur Identifizierung individueller Trigger, ist die Möglichkeit gezielter diätetischer Interventionen stark begrenzt. Jeder diätetische Ansatz ist mit Vor-, aber auch Nachteilen verbunden. Erschwerend kommt hinzu, dass zu wenig Langzeiterfahrungen mit der Meidung individueller Trigger beschrieben sind und unklar ist, in welchem Ausmaß therapeutische Ansätze inklusive diätetischer Maßnahmen die Progression verlangsamen können [42]. Aus diesen Gründen sollte mit jedem Betroffenen (und seiner Familie) individuell entschieden werden, ob und über welchen Zeitraum ein Diätversuch durchgeführt werden soll und welches Regime (step-up vs. step down) geeigneter erscheint. Diese Entscheidung ist abhängig von der Zielsetzung der initialen Diät, aber auch von den individuellen Patientenvorgaben. Dabei sollten unbedingt auch psychosoziale Konsequenzen für den Betroffenen und sein (familiäres) Umfeld berücksichtigt werden [33]. In jedem Fall müssen – vor allem im Kindesalter – Wachstums- und Ernährungssituation engmaschig während der gesamten Diätdauer kontrolliert werden.

Interessenkonflikt

I. Reese gibt folgenden Interessenkonflikt an: Vortrags- und Experten honorare: AlbertZwei media GmbH, Aimmune Therapeutics Germany GmbH, ALK-Abello Arzneimittel GmbH, Beiersdorf Dermo Medical GmbH, DAAB e.V., DAEM e.V., DAPM e. V., DDG e.V., DGAKI, DWA, GEKA mbH, Helmholtz-Zentrum München, InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Kneipp-Ärztebund e.V., Leo Pharma GmbH, Medical Project Design, MVS Medizinverlage, Nestlé Deutschland AG, Netz für entzündliche Dermatosen in Hannover e.V., Novartis Pharma GmbH, Nutricia Milupa GmbH, RG Ärztefortbildung, Sanomega GmbH, Schweizer Milchproduzenten SMP, SWR, Uniklinikum Augsburg, Uniklinikum TU München, Uniklinikum Marburg, VDD e.V., VDOe e.V., Vfed e.V. Buchverlage: Dustri, de Gruyter, Springer, Thieme, Münchner Verlagsgruppe. Reisekosten-Erstattung: DGAKI, EAACI. Beiratstätigkeit: DAAB, DGAKI.

Literatur

- [1] Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vögtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994; 124: 1419-1429.
- [2] Attwood S, Sabri S. Historical aspects of eosinophilic esophagitis: from case reports to clinical trials. *Dig Dis.* 2014; 32: 34-39.
- [3] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 3-20.e6, quiz 21-22.
- [4] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5: 335-358.
- [5] Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM,

- Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018; 155: 1022-1033.e10.
- [6] Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, Falck-Ytter YT, Dellon ES; AGA Institute. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 124: 424-440.e17.
- [7] Greuter T, Hirano I, Dellon ES. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 38-45.
- [8] Ruffner MA, Kennedy K, Cianferoni A. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis: recent advances and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15: 83-95.
- [9] Nhu QM, Moawad FJ. New Developments in the Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019; 17: 48-62.
- [10] Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, Cianferoni A. Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019; 12: 391-399.
- [11] Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014; 146: 1639-1648.
- [12] Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 1-7.
- [13] Rochman M, Azouz NP, Rothenberg ME. Epithelial origin of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142: 10-23.
- [14] Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49: 269-284.
- [15] Aceves SS. Food allergy testing in eosinophilic esophagitis: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 1216-1223.
- [16] Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy*. 2004; 59: 668-669.
- [17] Rosenberg CE, Mingler MK, Caldwell JM, Collins MH, Fulkerson PC, Morris DW, Mukkada VA, Putnam PE, Shoda T, Wen T, Rothenberg ME. Esophageal IgG4 levels correlate with histopathologic and transcriptomic features in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2018; 73: 1892-1901.
- [18] Dellon ES, Lin L, Beitia R, Moran TP, Qian Y. Serum autoantibodies against epithelial cell adhesion molecules as disease biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48: 343-346.
- [19] Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995; 109: 1503-1512.
- [20] Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, Gleich GJ, Adler DG, Clayton F. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 759-766.
- [21] Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, van Rhijn BD, Van Ampting MT, Harthoorn LF, de Jonge WJ, Smout AJ, Bredenoord AJ. Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45: 777-787.
- [22] Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, Melin-Aldana H, Li BU. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1097-1102.
- [23] Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1451-1459.e1, quiz e14-e15.
- [24] Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, Jiménez-Contreras S, González-Castillo S, Rodríguez-Domínguez B, De Rezende LC, Tenias JM. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 797-804.
- [25] Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 1093-1099.e1.
- [26] Reed CC, Fan C, Koutlas NT, Shaheen NJ, Dellon ES. Food elimination diets are effective for long-term treatment of adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46: 836-844.
- [27] Hunter H, Pupinyte K, Wong T, Zeki S, Dunn JM, Toner E, Till SJ, Lomer MCE. Multidisciplinary approach to the management of adult eosinophilic oesophagitis in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48: 1752-1756.
- [28] Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Davis CM, Manuel-Rubio M, Marcus S, Shaykin R, Sulkowski M, Johnson K, Ross JN, Riffle ME, Groetch M, Melin-Aldana H, Schady D, Palac H, Kim KA, Wershil BK, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1698-1707.e7.
- [29] Wong J, Goodine S, Samela K, Vance KS, Chatfield B, Wang Z, Sayej WN. Efficacy of Dairy Free Diet and 6-Food Elimination Diet as Initial Therapy for Pediatric Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Single-Center Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020; 23: 79-88.
- [30] Lucendo AJ. Meta-Analysis-Based Guidance for Dietary Management in Eosinophilic Esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015; 17: 464.
- [31] Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142: 41-47.
- [32] Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-García A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 1365-1372.
- [33] Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, Cassin A, Henry M,

- Kliwer K, Kabbash L, Atkins D, Nowak-Węgrzyn A, Holbreich M, Chehade M; Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 312-324.e29.
- [34] Kliwer KL, Venter C, Cassin AM, Abonia JP, Aceves SS, Bonis PA, Dellon ES, Falk GW, Furuta GT, Gonsalves N, Gupta SK, Hirano I, Kagalwalla A, Leung J, Mukkada VA, Spergel JM, Rothenberg ME. Should wheat, barley, rye, and/or gluten be avoided in a 6-food elimination diet? *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1011-1014.
- [35] Rodríguez-Sánchez J, Gómez Torrijos E, López Viedma B, de la Santa Belda E, Martín Dávila F, García Rodríguez C, Feo Brito F, Olmedo Camacho J, Reales Figueroa P, Molina-Infante J. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy.* 2014; 69: 936-942.
- [36] Robson J, Laborda T, Fitzgerald S, Andersen J, Peterson K, O’Gorman M, Guthery S, Bennett-Murphy L. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder in Diet-treated Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 69: 57-60.
- [37] Zhan T, Ali A, Choi JG, Lee M, Leung J, Dellon ES, Garber JJ, Hur C. Model to Determine the Optimal Dietary Elimination Strategy for Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16: 1730-1737.e2.
- [38] Leung J, Hundal NV, Katz AJ, Shreffler WG, Yuan Q, Butterworth CA, Hesterberg PE. Tolerance of baked milk in patients with cow’s milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 1215-1216.e1.
- [39] Brown TM, Leung J. Tolerance of Baked Cheese in Cow’s Milk-Mediated Eosinophilic Esophagitis. *ACG Case Rep J.* 2019; 6: e00217.
- [40] Spergel JM, Elci OU, Muir AB, Liacouras CA, Wilkins BJ, Burke D, Lewis MO, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A. Efficacy of Epicutaneous Immunotherapy in Children With Milk-Induced Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 328-336.e7.
- [41] Spergel JM, Muir AB, Liacouras CA, Burke D, Lewis MO, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A. Sustained milk consumption after 2 years post-milk epicutaneous immunotherapy for eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2021; 76: 1573-1576.
- [42] Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018; 154: 319-332.e3.
- [43] Allen HI, Pendower U, Santer M, Groetch M, Cohen M, Murch SH, Williams HC, Munblit D, Katz Y, Gupta N, Adil S, Baines J, de Bont EGPM, Ridd M, Sibson VL, McFadden A, Koplin JJ, Munene J, Perkin MR, Sicherer SH, Boyle RJ. Detection and management of milk allergy: Delphi consensus study. *Clin Exp Allergy.* 2022; 52: 848-858.

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 hinsichtlich der eosinophilen Ösophagitis (EoE) ist richtig?

- A Bei der EoE handelt es sich um ein seit langem bekanntes Krankheitsbild.
- B Die EoE ist ein gut verstandenes Krankheitsbild.
- C Die EoE ist charakterisiert durch eine vorherrschend eosinophile Entzündung der Speiseröhre.
- D Die EoE muss nicht auf die Speiseröhre begrenzt sein.
- E Die Langzeitfolgen der EoE lassen sich bei früher Diagnose sicher verhindern.

2. Warum wird davon ausgegangen, dass die EoE maßgeblich über nicht-IgE-vermittelte Mechanismen unterhalten wird? Welche Aussage ist falsch?

- A Allergietestbasierte Diäten zeigen nur ein mäßiges Ansprechen.
- B Typische Auslöser sind auch im Erwachsenenalter Grundnahrungsmittel, die IgE-vermittelt mit steigendem Lebensalter kaum noch eine Rolle spielen.
- C Anti-IgE-Gabe ist therapeutisch nicht erfolgreich.
- D Auch wenn die Patienten oftmals Atopiker sind, kommt die Typ 2 Inflammation über die vorhandene Dysfunktion der Speiseröhre zustande.
- E Bei der EoE stellen Nahrungsmittel keinen Trigger dar.

3. Was macht Diagnostik und Therapie der EoE so schwierig? Welche Antwort ist falsch?

- A Der Pathomechanismus wird nicht vollständig verstanden.
- B Die vermuteten Trigger im Nahrungsmittelbereich sind Grundnahrungsmittel und eine Elimination ist mit starken Einschränkungen und Risiken für die Gesundheit verbunden.
- C Jeder Therapieversuch muss durch eine Spiegelung inkl. Histologie evaluiert werden.
- D Der diagnostische Prozess hinsichtlich der Suche nach NM-Trigger ist sehr zeitaufwendig.
- E Das Gros der Patienten hat keinen Leidensdruck und lehnt daher Diagnostik und Therapie ab.

4. In welchem Zeitabstand sollte eine Spiegelung zur Evaluierung der Therapieoption erfolgen?

- A Nach mindestens 6 Wochen
- B Nach maximal 3 Wochen
- C Nie vor 3 Monaten
- D Nach 4 Wochen
- E Nach 2 Monaten

5. Welche Diätoption wurde bisher nicht für die EoE beschrieben?

- A Six food elimination diet
- B Empirische Diäten
- C two food group elimination diet
- D Elementardiät
- E Histaminarme Diät

6. Wann sollte die Gabe einer Elementardiät bei EoE-Betroffenen erwogen werden? Welche Antwort ist falsch?

- A In jedem Lebensalter als erste Therapieoption
- B Bei Mangelernährung zur Supplementa-tion
- C Bei Säuglingen
- D Bei schwer betroffenen Patienten, die sich für diese Option mitentscheiden
- E Unter Monitoring der Ernährungssituation

7. Welchen Vorteil hat die Gabe einer 6FED?

- A Sehr lange diagnostische Phase zur Identifizierung individueller Trigger
- B Leichte altersgerechte Bedarfsdeckung für Makro- und Mikronährstoffe
- C Einfache Essenszubereitung
- D Hohe Ansprechrate auf initiale Diätphase
- E Kaum soziale Einschränkung

8. Welchen Vorteil hat ein step-up Ansatz?

- A Schnelle Identifizierung individueller Trigger bei allen Patienten
- B Weniger Spiegelungen bei allen Patienten
- C Höhere Erfolgsrate, weil ganze Lebensmittelgruppen gemieden werden
- D Möglichkeit eines individuellen Vorgehens mit weniger Einschränkungen und Spiegelungen bei einem Teil der Patienten
- E Es gibt keinen Vorteil.

9. Langzeiterfahrungen mit diätetischen Ansätzen. Welche Aussage ist richtig?

- A Für die meisten Betroffenen liegen Follow-up Daten zur langfristigen Eliminierung individueller Trigger vor.
- B Individuelle Trigger werden immer gefunden.
- C Alle Betroffenen führen den Kostaufbau zur Ermittlung individueller Trigger nach Anschlagen einer initialen Diät durch.
- D Follow-up-Endoskopien bei Patienten, bei denen ein Diätregime zum Erfolg geführt hat, zeigen nur in Ausnahmefällen eine aktive EoE.
- E Ein langfristiges Ansprechen auf Elimination individueller Trigger wurde bisher nur für wenige Betroffene gezeigt.

10. Diäten bei EoE. Was ist nicht richtig?

- A Es gibt Hinweise, dass auch bei der EoE verbackene Milch von einigen Betroffenen vertragen wird.
- B Bisher wurden keine Gewichtsabnahmen unter den für EoE beschriebenen Diätregimen beobachtet.
- C Jede Auslassdiät muss diätetisch betreut werden, um Mangel- und Fehlernährung zu verhindern.
- D Bei einer 6FED kann der zusätzliche Einsatz einer Elementardiät notwendig sein, um den Betroffenen bedarfsdeckend zu ernähren.
- E Die Zubereitung der Mahlzeiten unter einer umfangreichen Auslassdiät erfordert hohe Kompetenzen und Ressourcen.

Übersicht

Review

©2022 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0344-5062

Einsatz von Biologika zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis

A. Alexiou, W. Francuzik und M. Worm

Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter

eosinophile Ösophagitis –
Dysphagie – Nahrungsmittelallergene – Biologika

Key words

eosinophilic esophagitis –
dysphagia – food allergens
– biologics

Einsatz von Biologika zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis

Die eosinophile Ösophagitis gehört zu den häufigsten entzündlichen Erkrankungen der Speiseröhre, die neben funktionellen Veränderungen und Symptomen zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt. Bislang basieren die therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung der EoE auf der Anwendung topischer Glukokortikoide, aber auch diätischen Interventionen und oralen Protoneninhibitoren. Jedoch sprechen nicht alle Patienten auf diese Therapien an, sodass weitere Behandlungsmöglichkeiten erforderlich sind. Da die Pathophysiologie der EoE durch eine T2-Immunantwort gesteuert und durch eine Ansammlung von Eosinophilen im Gewebe gekennzeichnet ist, ist eine gezielte Behandlung mit Biologika aufgrund der Pathophysiologie theoretisch denkbar. In der vorliegenden Arbeit werden aktuelle Entwicklungen zur Therapie der EoE mit Biologika anhand der vorhandenen Literatur kritisch diskutiert. Ob und welche Therapien zukünftig zur Behandlung der EoE auf dem Markt verfügbar sein werden, ist nicht nur von der klinischen Wirksamkeit im Sinne einer langfristigen klinischen, aber auch histologischen Remission relevant, sondern auch von der Verträglichkeit im Alltag der Betroffenen.

Biologics for the treatment of eosinophilic esophagitis

Eosinophilic esophagitis is one of the most common inflammatory diseases of the esophagus, which leads to a reduction in quality of life. So far, the treatment

measures include topical glucocorticoids, but also dietary interventions and oral PPIs. However, not all patients respond sufficiently either in the long term or not at all to these treatment approaches and there is a medical need for novel therapies. As the pathophysiology of EoE is mainly a T2 driven immune response with a strong eosinophilic infiltration in the tissue a targeted treatment approach with biologics seems to be theoretically efficacious. Within this overview the latest developments in the treatment of EoE with biologics are critically discussed on the basis of the available literature. Whether and which therapies will be available on the market for the treatment of EoE in the future depends on the clinical effectiveness including long-term clinical and histological remission, but also its tolerability in everyday life for affected patients.

Einleitung

Nach der gastroösophagealen Refluxkrankheit gilt die eosinophile Ösophagitis als zweithäufigste entzündliche Erkrankung der Speiseröhre. Die Häufigkeit der EoE wird auf 1 : 2.000 geschätzt, wobei Männer und Typ-1 Allergiker häufiger betroffen sind. Die EoE stellt die häufigste Ursache einer Dysphagie und Bolusobstruktion bei Kindern und Erwachsenen dar [1, 2]. In den letzten Jahren zeigt sich eine steigende Inzidenz der

Alexiou A, Francuzik W,
Worm M. Einsatz von
Biologika zur Behandlung
der eosinophilen
Ösophagitis.
Allergologie.
2022; 45: 758-764.
DOI 10.5414/ALX02367

citation

Manuskripteingang: 12.09.2022; akzeptiert in überarbeiteter Form: 14.09.2022

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Margitta Worm, Allergologie und Immunologie,
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Charitéplatz 1, 10117 Berlin,
margitta.worm@charite.de



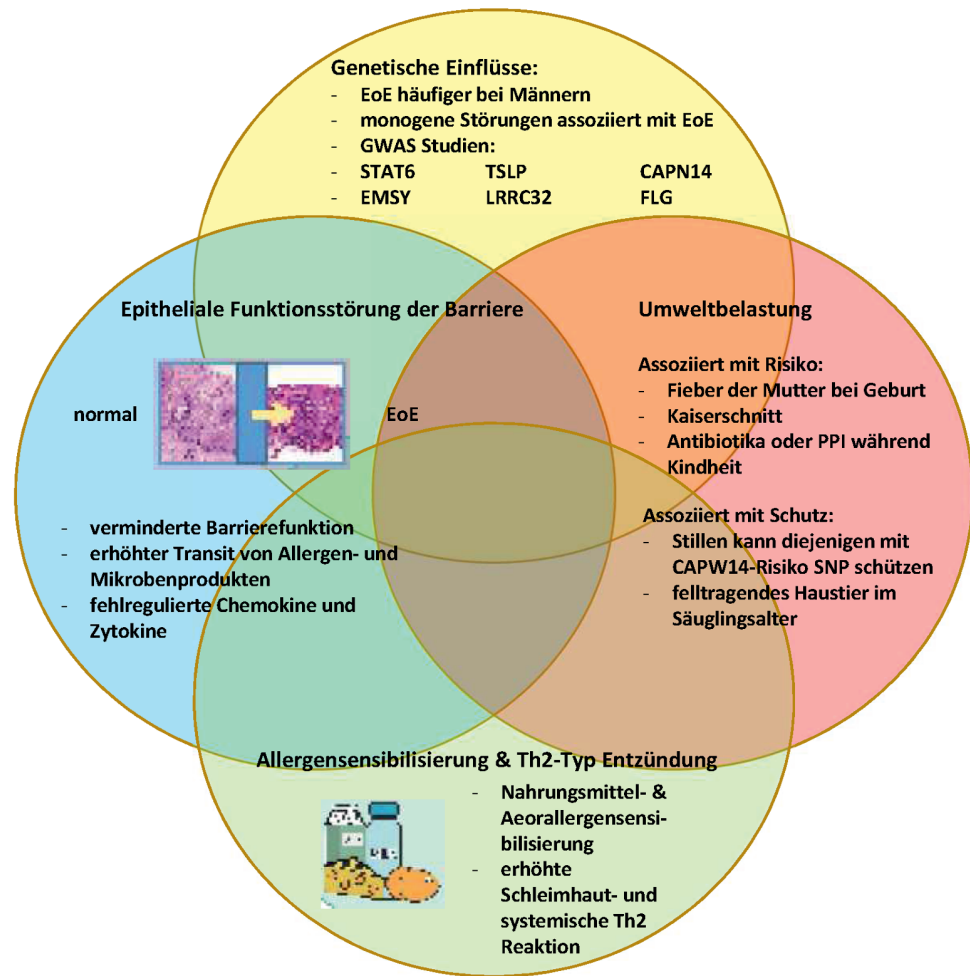


Abb. 1. Determinanten der EoE. Modifiziert nach Ruffner et al., Expert Review of Clinical Immunology, 2018.

Die EoE ist eine multifaktoriell bedingte Entzündung der Speiseröhre

eosinophilen Ösophagitis, wobei sich regional Unterschiede finden (beispielsweise Europa vs. USA). Um die Prävalenz und Pathophysiologie der eosinophilen Ösophagitis [3] genauer zu erfassen, wurde ein Register innerhalb Europas initiiert, welches zusätzlich klinische, umweltbedingte und genetische Einflussfaktoren der eosinophilen Ösophagitis erfasst (EoE CONNECT).

Grundsätzlich handelt es sich bei der EoE um eine multifaktoriell bedingte Entzündung der Speiseröhre (Abb. 1). Eine genetische Prädisposition führt zu einer eingeschränkten Ösophagusschleimhautbarriere. Im Zusammenspiel mit einer T2-dominanten Immunreaktion auf Umweltallergene kommt es zu einer Entzündung des Ösophagus mit dem Auftreten von Erosionen und sekundärer Dysmotilität. Schließlich tritt aufgrund von Remodeling eine Fibrose auf [4]. Aufgrund pathophysiologischer Parallelen zu anderen atopischen Erkrankungen, wie der atopischen Dermatitis oder des

allergischen Asthmas wird die eosinophile Ösophagitis heutzutage in den Formenkreis der atopischen Erkrankungen eingeordnet. Darüber hinaus wurde mit dem zunehmenden Einsatz der oralen bzw. sublingualen Immuntherapie mit Nahrungsmittel- und Inhalationsallergenen die EoE als Nebenwirkung einer spezifischen Immuntherapie beobachtet [5]. Die Häufigkeiten für diese Nebenwirkung liegt je nach Studie zwischen 5 und 15%. Ob in Folge einer Nahrungsmittel-OIT vs. einer sublingualen Therapie zum Beispiel mit Gräserpollenallergenen Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens einer EoE zu finden sind, ist bislang nicht hinreichend erforscht.

Der Therapiealgorithmus der eosinophilen Ösophagitis beinhaltet in erster Linie eine medikamentöse Therapie mit topischen Glukokortikoiden sowie diätetische Interventionen bzw. den Einsatz oraler Protoneninhibitoren. Aufgrund der Pathophysiologie und der Einordnung der eosinophi-

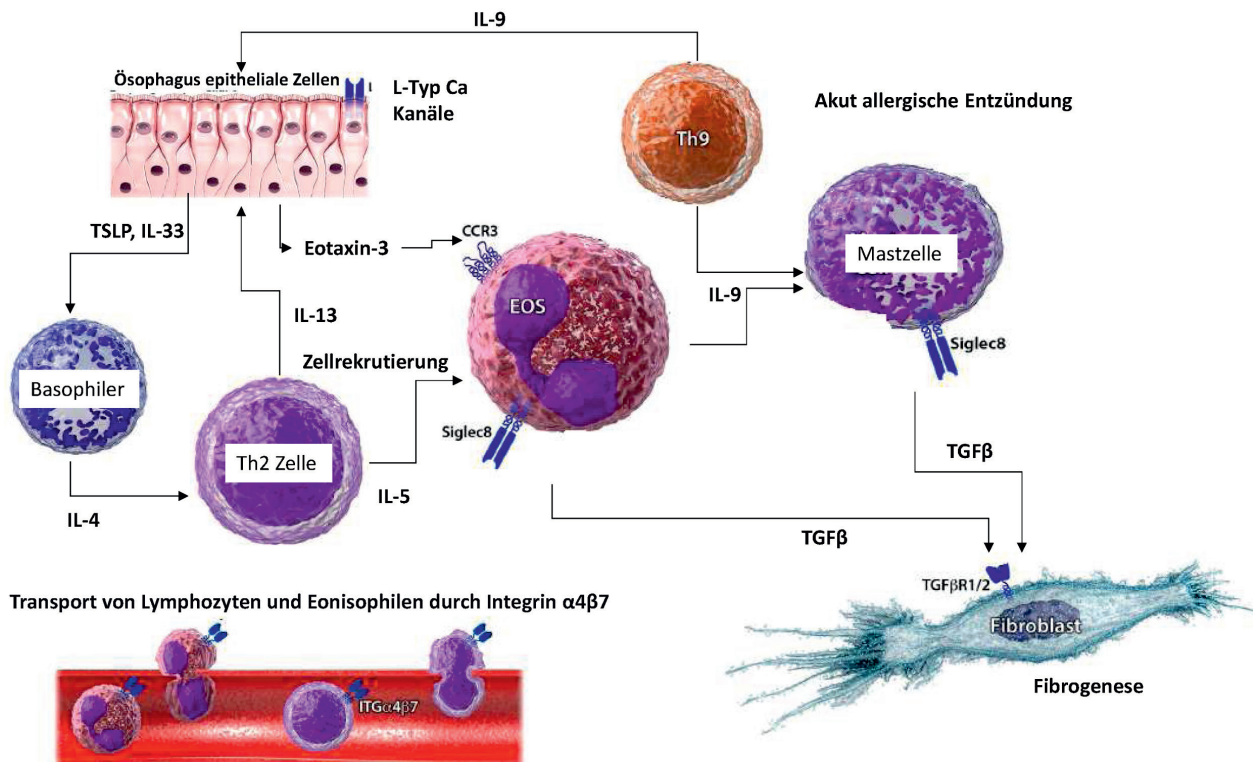


Abb. 2. Immunpathophysiologie der EoE. Modifiziert nach Greuter et al., J Allergy Clin Immunol. 2020.

len Ösophagitis als atopische Erkrankung mit einem T2 immunologischen Profil liegt es nahe, die mittlerweile beim allergischen Asthma, der atopischen Dermatitis, aber auch der Polyposis nasi eingesetzten Biologika in klinischen Prüfungen in Hinblick auf ihre Wirksamkeit bei der EoE zu untersuchen. Grundsätzlich ist das Ziel der therapeutischen Maßnahmen bei einer EoE sowohl eine klinische, aber auch histologische Remission zu erreichen.

Immuntherapeutische Ziele

Für die Pathophysiologie der EoE können Inhalationsallergene im Kontext der spezifischen Immuntherapie, aber auch Nahrungsmittelallergene mit dem Epithel der Speiseröhre interagieren. Durch eine Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-33 und TSLP wird eine T2-Immunantwort ausgelöst [6]. Die Förderung der T2-Antwort ihrerseits führt über die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 wiederum zu einer Störung der epithelialen Barrierefunktion und leitet den

Gewebeumbau sowie die Infiltration von Eosinophilen und Vermehrung von Mastzellen ein (Abb. 2).

Die Rekrutierung von Eosinophilen mit Freisetzung von proentzündlichen Botenstoffen fördert wiederum die Störung der Barriere und unterstützt das chronische Entzündungsgeschehen [7]. Ein weiteres wichtiges Entzündungszytokin in dieser Kaskade ist TGFβ, welches von Eosinophilen und Mastzellen sezerniert wird und insbesondere den Gewebeumbau durch die Aktivierung von Fibroblasten fördert. Insofern spielen die eosinophilen Granulozyten eine zentrale Rolle bei der entsprechend benannten Erkrankung eosinophilen Ösophagitis, und stellen ein mögliches Target für die Entwicklung neuer Therapieansätze dar. Ein neueres Oberflächenmolekül ist Siglec-8, welches selektiv von Eosinophilen, aber auch Mastzellen exprimiert wird und eine Schlüsselrolle bei der Apoptose von Eosinophilen spielt [8]. Weitere Erkenntnisse aus der Literatur legen nahe, dass sowohl anti-IgE aber auch anti-TNF Antikörper möglicherweise zur Behandlung einer aktiven EoE aufgrund folgender Beobachtungen geeignet sind [9]:

**T2-targeting
wurde bei der
EoE in verschie-
denen Studien
untersucht**

1. Die EoE ist häufig mit IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen verbunden.
2. Eine erhöhte Anzahl von IgE-positiven Zellen konnte bei Patienten mit aktiver EoE nachgewiesen werden.
3. TNF α ist vermehrt in Epithelzellen der Speiseröhre von Patienten mit aktiver EoE nachgewiesen worden und hat eine synergistische Wirkung auf die durch IL-4-vermittelte Eotaxin-3-Produktion.

Einsatz von Biologika zur Behandlung der EoE

Bis heute wurden zahlreiche Phase I bis III Studien zur Behandlung der EoE mit Biologika, aber auch sogenannten kleinen antientzündlich wirksamen Molekülen registriert. Eine Übersicht findet sich dazu in Tabelle 1. Im Wesentlichen sind als Targets einer biologischen Behandlung der EoE bislang Antikörper gegenüber den T2-Zytokinen, IL-4, IL-13, aber auch gegen IL-5 sowie direkt gegen eosinophile Zellen gerichtete Antikörper (anti-Siglec-8) in klinischen Studien zum Einsatz gekommen. Zum klinischen Einsatz von anti-IL-5 Antikörpern zur Behandlung der EOE existieren bereits aus der Literatur Studiendaten.

Eine erste Studie mit 4 Erwachsenen zeigte sowohl ein histologisches als auch symptomatisches Ansprechen auf Mepolizumab [10]. Eine anschließende randomisiert-kontrollierte Studie mit 11 erwachsenen Patienten konnte die Wirkung von Mepolizumab bestätigen, es wurde ein signifikanter Rückgang der Eosinophilie in der Speiseröhre um 54% sowie reduzierte TGF β -Spiegel als Marker für den Gewebeumbau beobachtet, jedoch waren die klinischen Symptome nur gering beeinträchtigt [11]. In einer weiteren größeren randomisiert-kontrollierten Studie mit 3 Gaben von Mepolizumab bei 59 Kindern wurde ebenfalls ein gutes histologisches Ansprechen, jedoch eine sehr begrenzte klinische Verbesserung beobachtet [12]. Auch Reslizumab führte in einer Kohorte von 227 Kindern und Jugendlichen zwar zu einer signifikanten Reduktion der oesophagealen Eosinophilie im Vergleich zur Placebo-Gruppe, jedoch auch hier konnte keine Wirkung auf die klinische Aktivität nachgewiesen werden [13]. Jedoch

wurde in einem teilnehmenden Zentrum bei 6 Patienten die Behandlung mit Reslizumab im Rahmen einer offenen Zulassungserweiterung und bei 4 weiteren Patienten auf persönlichen Wunsch fortgeführt. Die Nachbeobachtungszeit von insgesamt 9 Jahren zeigte nicht nur ein histologisches Ansprechen bei den Behandelten, sondern auch eine Verbesserung der Symptome in Bezug auf Dysphagie, Bauchschmerzen, Sodbrennen und Erbrechen [14].

Aufgrund der T2-Immunantwort im Kontext der Pathophysiologie der EoE sind entsprechende Antikörper, die in diesem pathophysiologischen Weg eingreifen, neben IL-5 – von großem Interesse. Dementsprechend wurden verschiedene anti-IL-13 bzw. anti-IL-13-IL-4 Antikörper, aber auch der anti-IL-4-IL-13 Rezeptor-Antikörper (Dupilumab) bei der EoE evaluiert. Ein anti-IL-13 Antikörper QAX576 wurde in einer randomisiert-kontrollierten Studie bei 25 erwachsenen Patienten untersucht [15]. Zwar erreichte die Studie den primären Endpunkt (über 75% Reduktion der Eosinophilen) nicht, jedoch zeigten die Patienten in der Verum-Gruppe einen signifikanten Rückgang der Eosinophilie im Ösophagus (–60%) im Vergleich zu den Patienten der Placebo-Gruppe (+23%). In Bezug auf die Symptome wurden verschiedene Trends, wie ein Rückgang der Häufigkeit und des Schweregrads der Dysphagie beobachtet, jedoch zeigte sich insgesamt keine signifikante Wirkung von QAX576 auf die klinische Krankheitsaktivität.

Im Gegensatz zu QAX576 führte eine randomisiert-kontrollierte Studie (n = 99) mit dem anti-IL-13-Antikörper RPC4046 (180 bzw. 360 mg subkutan) zu einer signifikanten Reduktion der Ösophagus-Eosinophilie und der endoskopischen Krankheitsaktivität. Zudem gab es einen Trend bzgl. der Verringerung der Dysphagie-Symptome (p = 0,07) [16]. Eine besondere Beobachtung in dieser Studie war, dass ca. 50% der teilnehmenden Probanden zuvor refraktär auf topische Steroide waren, jedoch eine vergleichbare Ansprechrate auf das Biologikum zeigten, wie die nicht refraktären Patienten. RPC4046 wurde auch in einer 52-wöchigen offenen Verlängerungsstudie eingesetzt. Die Daten zeigen, dass das klinische Ansprechen während des gesamten Behandlungszeitraums aufrecht erhalten werden konnte und das Medikament für die gesamte Behandlungsdauer sehr gut vertragen wurde [17].

Tab. 1. Moleküle zur Behandlung der EoE in klinischer Erprobung gemäss trial.org.

Name of the study	Investigational product	Drug type	Mechanism	Study start year	Phase	Type
Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE)	Dupilumab	Biologic	dual inhibitor of IL-4 and IL-13	2018	Phase 3	Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled
Mepo for EoE Study	Mepolizumab	Biologic	anti-interleukin-5	2019	Phase 2	Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled
A Study of Lirentelimab (AK002) in Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (KRYPTOS)	lirentelimab (AK002)	Biologic	anti-Siglec-8	2020	Phase 2	double-blind, placebo-controlled
A Study of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis (MESSINA)	Benralizumab	Biologic	anti-interleukin-5	2020	Phase 3	Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled
A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Etrasimod in Adult Subjects With Eosinophilic Esophagitis	Etrasimod	Small molecule	selective sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator	2021	Phase 2	double-blind, placebo-controlled
A Phase 3, Multi-Center, Multi-National, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of CC-93538 in Adult and Adolescent Subjects With Active Eosinophilic Esophagitis.	Cendakimab (CC-93538)	Biologic	anti-interleukin-13	2021	Phase 3	open-label, extension
A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of IRL201104 in Adults With Active Eosinophilic Esophagitis	IRL201104	Small molecule	low molecular weight peptide	2021	Phase 2	double-blind, placebo-controlled
A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CC-93538 in Adult and Adolescent Participants With Eosinophilic Esophagitis	Cendakimab (CC-93538)	Biologic	anti-interleukin-13	2021	Phase 3	double-blind, placebo-controlled
A Phase 1, Open-label, Single-sequence Study to Evaluate Potential Disease-mediated Drug-drug Interaction With Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Subjects With Active Eosinophilic Esophagitis Receiving Cendakimab	Cendakimab (CC-93538)	Biologic	anti-interleukin-13	2022	Phase 1	open-label, non randomized
Efficacy of Dupilumab on Facilitated Food Introduction in Eosinophilic Esophagitis	Dupilumab	Biologic	dual inhibitor of IL-4 and IL-13	2022	Phase 4	open-label
Safety and Pharmacokinetics of Orally Dispersible BT-11 in Active Eosinophilic Esophagitis	Omilancor (BT 11)	Small molecule	activates the LANC2 pathway in immune and epithelial cells,	2022	Phase 1b	double-blind, placebo-controlled
Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE) (EoE KIDS)	Dupilumab	Biologic	dual inhibitor of IL-4 and IL-13	2022	Phase 3	double-blind, placebo-controlled

Auch Dupilumab, ein IL-4-IL-13-Rezeptor-Antikörper, der zur Behandlung der anderen atopischen Erkrankungen, wie der atopischen Dermatitis, dem allergischen Asthma, aber auch der Polyposis nasi zugelassen wurde, konnte in einer randomisiert-kontrollierten Phase II Studie bei 47 erwachsenen Patienten untersucht werden [18]. Die 12-wöchige Behandlung mit Dupilumab war erfolgreich und führte zu einer signifikanten Verbesserung der eosinophilen Öso-

phagitis sowohl klinisch, endoskopisch als auch histologisch. Insofern ist bezüglich der laufenden Phase III Studien mit diesem Antikörper damit zu rechnen, dass, wenn diese auch positiv ausfallen, Dupilumab zur Behandlung der EoE zugelassen werden wird.

Auch IgE-vermittelte Prozesse können bei der EoE eine Rolle spielen. Insofern stellt beispielsweise 6-Food Elimination Diet theoretisch eine wichtige kausal orientierte therapeutische Säule in der Behandlung

Omalizumab scheint bei der EoE keine ausreichende Wirkung zu haben

der EoE dar, obgleich die Daten aus kontrollierten Studien nicht durchgehend positiv waren und hierbei eine Einschränkung der Lebensqualität zur berücksichtigen ist. Dementsprechend wurde auch anti-IgE bzgl. der Wirksamkeit bei dieser Indikation in der Vergangenheit untersucht und zeigte enttäuschende Ergebnisse. Zwar zeigte eine erste offene Studie mit Omalizumab bei 15 Patienten vielversprechende Ergebnisse mit einer klinisch histologischen Remission bei 33% der behandelten Patienten [19]. Jedoch wurde in einer Anschlussstudie in einem randomisiert kontrollierten Design mit 30 Patienten keine signifikante Wirkung in Bezug auf die Symptome und histologische Krankheitsaktivität nach einer 16-wöchigen Behandlung nachgewiesen [20]. Wie in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt gibt es weitere Antikörper, die im Rahmen klinischer Studien bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der EoE untersucht werden. Hierzu gehört das Cendakimab, ebenfalls ein anti-IL-13 Antikörper, der derzeit in klinischen Studien überprüft wird, sowie verschiedene kleine Moleküle, wie das Omilancor oder Etrasimod, die antientzündlich wirksam sind.

Fazit

Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung. Aufgrund von Barrierestörungen mit Epithelveränderungen kommt es zu einer T2-Immunantwort mit eosinophiler Entzündungsreaktion, die die klinische Symptomatik, wie Dysphagie und Sodbrennen auslöst und Langzeitschäden aufgrund des Remodelings mit Fibrose hervorrufen kann und somit eine erhebliche medizinische Bedeutung besitzt. Die antientzündliche Lokaltherapie mit topischen Glucocorticoiden und/oder Eliminationsmaßnahmen ist bei vielen Patienten zeitlich begrenzt oder gar nicht wirksam, sodass neuartige Medikamente, die idealerweise aktiv und spezifisch in den Pathomechanismus der Erkrankung eingreifen, dringend benötigt werden.

Da heutzutage eine Reihe von anti-T2, aber auch Antikörper gegen Eosinophile verfügbar sind, wurden diese bereits in klinischen Studien auch zur Behandlung der EoE überprüft, bislang jedoch mit unterschied-

lichen Ergebnissen, die nicht immer ausschließlich positiv waren. Diese Ergebnisse unterstützen die komplexe Pathophysiologie der Erkrankung. Die Entwicklung geeigneter klinischer Studien ist notwendig, um eine Wirksamkeit bei der EoE zu zeigen. Vielversprechende Daten wurden für das Biologikum Dupilumab publiziert, welches bereits bei anderen atopischen Erkrankungen eine klinische Wirksamkeit und Sicherheit in zahlreichen Studien zeigen konnte, die zu entsprechenden Zulassungen geführt haben. Jedoch sind auch weitere neue Moleküle in der klinischen Erprobung. Sie werden bei Nachweis einer Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Zukunft dazu beitragen, dass Patienten mit einer EoE optimaler und nachhaltig im Sinne einer Langzeitremission bei erhaltener Lebensqualität behandelt werden können.

Interessenkonflikt

M. Worm erklärt den Erhalt von Honorar und/oder Beratergebühr folgender Firmen: Novartis Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, DBV Technologies S.A, Aimmune Therapeutics UK Limited, Regeneron Pharmaceuticals, Inc, Leo Pharma GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, AstraZeneca GmbH, ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Kymab Limited, Amgen GmbH, Abbvie GmbH & Co. KG, Pfizer GmbH und Viatrix GmbH.

Literatur

- [1] Miehke S, Schlag C, Storr M, Arnim UV. Eosinophile Ösophagitis Update 2017: Neue Leitlinien der europäischen Studiengruppe EUREOS. *Z Gastroenterol.* 2018; 56: 139-150.
- [2] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5: 335-358.
- [3] Lucendo AJ, Santander C, Savarino E, Guagnozzi D, Pérez-Martínez I, Perelló A, Guardiola-Arévalo A,

- Barrio J, Elena Betoré-Glaria M, Gutiérrez-Junquera C, Ciriza de Los Ríos C, Racca F, Fernández-Fernández S, Blas-Jhon L, Lund Krarup A, de la Riva S, Naves JE, Carrión S, Rodríguez Oballe JA, García-Morales N, et al. EoE CONNECT, the European Registry of Clinical, Environmental, and Genetic Determinants in Eosinophilic Esophagitis: rationale, design, and study protocol of a large-scale epidemiological study in Europe. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022; 15: 17562848221074204.
- [4] Vinit C, Dieme A, Courbage S, Dehaine C, Dufeu CM, Jacquemot S, Lajus M, Montigny L, Payen E, Yang DD, Dupont C. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr*. 2019; 26: 182-190.
- [5] Cafone J, Capucilli P, Hill DA, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19: 350-357.
- [6] Travers J, Rochman M, Miracle CE, Cohen JP, Rothenberg ME. Linking impaired skin barrier function to esophageal allergic inflammation via IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 1381-1383.
- [7] Mishra A. Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29: 29-40, viii.
- [8] de Rooij WE, Dellon ES, Parker CE, Feagan BG, Jairath V, Ma C, Bredenoord AJ. Pharmacotherapies for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: State of the Art Review. *Drugs*. 2019; 79: 1419-1434.
- [9] Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 954-961.
- [10] Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, Filipovich AH, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 1312-1319.
- [11] Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, Beglinger C, Smith DA, Patel J, Byrne M, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010; 59: 21-30.
- [12] Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, Perschy TL, Jurgensen CH, Ortega HG, Aceves SS. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1593-1604.
- [13] Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G 3rd, O'Gorman MA, Abonia JP, Young J, Henkel T, Wilkins HJ, Liacouras CA. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 456-463, 463.e1-3.
- [14] Markowitz JE, Jobe L, Miller M, Frost C, Laney Z, Eke R. Safety and Efficacy of Reslizumab for Children and Adolescents With Eosinophilic Esophagitis Treated for 9 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66: 893-897.
- [15] Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, Nadeau K, Kaiser S, Peters T, Perez A, Jones I, Arm JP, Strieter RM, Sabo R, Gunawardena KA. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 500-507.
- [16] Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, Straumann A, Safroneeva E, Grimm M, Smith H, Tompkins CA, Woo A, Peach R, Frohna P, Gujrathi S, Penenberg DN, Li C, Opitck GJ, Olson A, Aranda R, et al; HEROES Study Group. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2019; 156: 592-603.e10.
- [17] Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer A, Straumann A, Safroneeva E, Rodriguez C, Minton N, Hua SY, Hirano I. Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19: 473-483. e17.
- [18] Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, Schoepfer AM, Safroneeva E, Rothenberg ME, Falk GW, Assouline-Dayana Y, Zhao Q, Chen Z, Swanson BN, Pirozzi G, Mannent L, Graham NMH, Akinlade B, Stahl N, Yancopoulos GD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020; 158: 111-122.e10.
- [19] Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, Hider P, Kim-Chang J, Noonan L, Taber T, Kaushal S, Limgala R, Brown M, Gupta R, Balba N, Goker-Alpan O, Khajah A, Alpan O. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015; 10: e0113483.
- [20] Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, Lowichik A, Chen X, Emerson L, Cox K, O'Gorman MA, Peterson KA. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014; 147: 602-609.



Verleihung der DGAKI-Wissenschaftspreise auf dem 17. DAK 2022

Auch in diesem Jahr wurden auf dem Deutschen Allergiekongress in Wiesbaden die Wissenschaftspreise der DGAKI verliehen.

DGAKI-Medaille 2022

Die DGAKI-Medaille wird alle 3 Jahre verliehen. In diesem Jahr wurden Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Claus Bachert und Herr Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Bernhard Przybilla die DGAKI-Medaille für Ihre herausragenden Verdienste um die



DGAKI-Medaille: Prof. Claus Bachert (rechts) mit Prof. Martin Wagenmann (links).
©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH.

Allergologie und klinische Immunologie und Ihre langjährige Unterstützung der DGAKI ausgezeichnet. Die DGAKI-Medaillen wurden während der Eröffnungsveranstaltung sowie auf dem Gesellschaftsabend feierlich überreicht.

DGAKI-Forschungspreis 2022

Mit dem DGAKI-Forschungspreis werden besondere wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der



DGAKI-Forschungspreis: Dr. Petra Ziegelmayer und Dr. Chrysanthi Skevaki zusammen mit Prof. Christian Taube, Prof. Margitta Worm, Eckard Hamelmann und Prof. Martin Wagenmann.
©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH.

Allergologie und klinischen Immunologie ausgezeichnet, die Maßstäbe für die Entwicklung von Klinik oder Grundlagen des Gebietes gelegt haben. Der Preis wird alle 3 Jahre auf dem DAK verliehen. In diesem Jahr erhielten den Preis Frau PD Dr. med. U. Petra Ziegelmayer, Wien, für ihre Arbeit „Fast effectiveness of a solubilized low-dose budesonide nasal spray in allergic rhinitis“ und Frau PD Dr. med. Chrysanthi Skevaki, Gießen/Marburg für ihre Arbeit „Beneficial and harmful host responses to respiratory viruses in asthma“.

Joachim Ganzer Förderpreis der Allergen Immuntherapie – 5.000 Euro – Allergopharma/5.000 Euro J. J. Ganzer Stiftung

Den „Joachim Ganzer Förderpreis der Allergen Immuntherapie“, der für herausragende Originalarbeiten zu diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen auf dem Gebiet der spezifischen Immuntherapie vergeben wird, erhielten Frau Sonja Heine, München für ihre Arbeit „Thermosensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel



DGAKI-Medaille: Prof. Bernhard Przybilla (Mitte) mit Prof. Wolfgang Pfützner und Prof. Margitta Worm. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH.



Förderpreis „Neue immunologische Therapien allergischer/atopischer Erkrankungen“: Dr. Johannes Mayer und Dr. Stephan Traidl zusammen mit Prof. Christian Taube, Prof. Eckard Hammelmann, ■■■, Prof. Martin Wagenmann und Prof. Margitta Worm. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH.



Joachim Ganzer Förderpreis der Allergen Immuntherapie: Sonja Heine und Dr. Maja Zabel zusammen mit Prof. Christian Taube, Prof. Eckard Hamelmann, Prof. Margitta Worm, ■■■ und Prof. Martin Wagenmann. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH.



Nachwuchsförderpreis: Dr. Davender Redhu und Neera Chakrapani zusammen mit Prof. Margitta Worm, Prof. Christian Taube, Prof. Eckard Hammelmann, Prof. Martin Wagenmann und ■■■. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH.

as depot matrix for allergen-specific immunotherapy“ und Frau Dr. med. Maja Zabel, Wien für ihre Arbeit „Art 1 IgE epitopes of patients and humanized mice are conformational“.

Nachwuchsförderpreis – 5.000 Euro – AstraZeneca GmbH

Mit dem diesjährigen DGAKI-Nachwuchsförderpreis konnten zwei herausragende wissenschaftliche Arbeiten ausgezeichnet werden. Die mit jeweils 2.500 Euro dotierten Preise wurde verliehen an Herrn Dr. Davender Redhu, Berlin für seine Arbeit „Mast cells instruct keratinocytes to produce thymic stromal lymphopoietin: Relevance of the tryptase/protease-activated receptor 2 axis“ und an Frau Neera Chakrapani, Luxemburg

für ihre Arbeit „ α -Gal present on both glycolipids and glycoproteins contributes to immune response in meat-allergic patients“.

Förderpreis „Neue immunologische Therapien allergischer/atopischer Erkrankungen“ – 5.000 Euro – Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Der Förderpreis für „Neue immunologische Therapien atopischer/allergischer Erkrankungen“ dient der Auszeichnung besonderer wissenschaftlicher Arbeiten, die sich mit dem Einsatz von neuen Therapieansätzen bei allergischen/atopischen Erkrankungen befassen. In diesem Jahr wurde der Preis geteilt und an Herrn Dr. Johannes Mayer, Marburg

für seine Arbeit „Homeostatic IL-13 in healthy skin directs dendritic cell differentiation to promote TH2 and inhibit TH17 cell polarization“ und an Herrn Dr. Stephan Traidl, Hannover für seine Arbeit „Single-cell profiles reveal distinctive immune response in atopic dermatitis in contrast to psoriasis“ verliehen.

Wir gratulieren allen Preisträgern sehr herzlich.

Kongressbericht zum 17. DAK 2022 aus Sicht der Junioren

„Die Zukunft der Allergologie – innovativ und nachhaltig“, unter diesem Motto stand der diesjährige 17. Deutsche Allergiekongress in Wiesbaden. Wie passend, denn dieser Kongress war für uns Junior Member wieder ein ganz besonderer. Nicht nur konnten wir uns in so vielen Symposien wie noch nie zuvor als Vortragende und in der Moderation einbringen, sondern stellten auch wieder neueste eigene Forschungsergebnisse oder altbekannte Diagnostik im Rahmen des Kongresses vor.

Den Auftakt machte die Junior-Member-Postersession, wo bereits eine erste Probepräsentation unter Gleichgesinnten geübt wurde und wir Fragen zu den Forschungsergebnissen untereinander austauschen konnten. Auch dieses Jahr möchten wir ALK Abelló für das Sponsoring des Junior Member Posterpreises danken, welcher gleichwertig an Mona Sophie Schmitz (Essen), Jasmin Jentsch (Berlin) und Leona Stelter (Mainz) verliehen wurde. Letzterer dürfen wir ebenfalls zum DGAKI-Abstractpreis gratulieren.

Dr. Stephan Traidl stellte in der Session „Translationale Allergologie – Forschung für die Zukunft“ sein Projekt der DFG-Nachwuchsakademie „Allergie“ zum Thema „Translationale Allergologie und innovative Ideen – und was Herpes damit zu tun hat“ vor. Während Dr. Hendrik Übner eine Session zu Trained Immunity in den verschiedenen Organsystemen moderierte, leiteten Dr. Teresa Nau und Sebastian Seurig das AllergoCompact zu Therapien der Zukunft,

welches, angelehnt an unsere diesjährige Junior-Member-Ausgabe der *Allergologie*, Junior-Mentor-Tandems gemeinsam die Möglichkeit bot, aktuelle Forschungsstände oder eigene Ergebnisse gemeinsam zu präsentieren. Unser Kongresspräsident Prof. Wolfgang Pfützner und Sophie Hermann (Marburg) interviewten sich gegenseitig zu neuen Therapiemöglichkeiten der Urtikaria. Prof. Knut Brockow und Valentina Faihs zeigten uns, dass durch eine WDEIA auch die vermeintlich unspektakuläre Pizza Diavola manchen Patienten einheizen kann und Jonas Raspe (Essen) entführte uns in ein Meer an neuen Therapieansätzen im Bereich der unteren Atemwege.

Die Pizza Diavola sollte aber auch abends noch einmal eine wichtige Rolle spielen, denn in diesem Jahr fand erstmals ein Junior Member Abend in der Pizzeria und Bar Manomano statt. Über 30 Junior/-innen konnten sich so in gelassener Atmosphäre untereinander austauschen, neue Projekte diskutieren; und unsere Sektionssitzung glänzte mit einer noch nie dagewesenen Teilnehmerzahl. Auch dieses Jahr müssen wir Juniors uns von unserem aktuellen Sektionssprecher Dr. Hendrik Übner verabschieden, der Forschung und seinen Wirkungsort Essen aus famili-

ären Gründen verlässt. Lieber Hendrik, vielen lieben Dank für Deine tolle Arbeit in den letzten Jahren! An seine Stelle ist Sebastian Seurig (Nürnberg) als ehemaliger Stellvertreter gerückt, der nun zusammen mit Dr. Teresa Nau (München) die Sektion offiziell leitet. Durch viele Junioren, die sich in den letzten Jahren sehr aktiv eingebracht haben, kann aber schon lange keineswegs mehr von einem Leitungsduo als vielmehr von einem ganzen Gremium die Rede sein.

Ein wichtiger Teil der Junior Member ist ebenfalls Dr. Alina Müller (Basel), die nicht nur tatkräftig bei der Junior-Member-Ausgabe der *Allergologie* mitgewirkt hat, sondern uns gemeinsam mit Dr. Traidl durch Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten von seltenen Allergenen in einem AllergoCompact führte.

Dass unsere ehemaligen Sektionssprecher/-innen trotzdem weiter präsent sind, zeigte auch Dr. Julia Kurz, die während des Kongresses das ALK-Industriesymposium moderierte.

Beim Gesellschaftsabend zeigte sich einmal mehr die enge Verbundenheit der Junior/-innen mit den Allergosenior/-innen, denn eine Herde von jungen Menschen ström-



Verleihung des Junior-Member-Posterpreises. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH“.



Netzwerken als Junior Member. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH“.



Junior Member Postersession. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH“.



Dr. Kurz als Moderatorin des ALK-Industriesymposiums. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH“.



Gesellschaftsabend im Jagdschloss „Platte“. ©Sebastian Semmer, Berlin/wikonect GmbH“.

te auf Prof. Ring zu, als er das Jagdschloss „Platte“ betrat.

Junior Member sein heißt nicht nur Kongressteilnahme, sondern Projekte mit anderen engagierten Köpfen umsetzen und dabei die Welt der Allergologie und Allergolog/-innen besser kennenlernen. Neben den bestehenden Aufgaben gibt es viele Ideen, die nur darauf warten, durch das Vorstandsteam oder weitere aktive Junior Member verwirklicht zu werden. Daher möchten wir jeden Junior Member herzlich dazu einladen, sich auch außerhalb der Kongresse aktiv bei uns zu engagieren. Hierzu gibt es einen aktiven Verteiler, über den wir regelmäßig über unsere Aktivitäten informieren und Möglichkeiten der Mitgestaltung koordinieren. Bei Interesse sendet uns gerne eine kurze Email an junior@dgaki.de. Wir heißen jeden willkommen, der aktiv an der

Gestaltung unserer Sektion sowie der Planung der Junior Member-Symposien teilnehmen möchte. An alle Arbeitsgruppenleiter appellieren wir freundlich, junge Talente aus Forschung und Klinik frühzeitig anzusprechen und auf die Aktivitäten der DGAKI Junior Member aufmerksam zu machen. Ebenfalls startet ab 2023 das erste Mentor/-innen-Programm der DGAKI, angestoßen von Dr. Hendrik Übner. Es stellt eine einmalige Möglichkeit für den Nachwuchs dar, ein breites Netzwerk in der Welt der Allergologie aufzubauen. Es ist bewusst auch für angehende Wissenschaftler/-innen und Mediziner/-innen, die noch unschlüssig sind, ob die Allergologie ihren Forschungs- und Wirkungsbereich darstellt. Aktuelle Informationen zu unserer Sektion gibt es auch bei Twitter (www.twitter.com/

DgakiM) und Instagram (www.instagram.com/dgaki_junior_members).

Unser Fazit zum Kongress

Wir sind froh, auch dieses Jahr wieder zu einem gelungenen Kongress beigetragen zu haben und freuen uns zu sehen, dass viele Junioren inzwischen zum wiederholten Male als Vortragende oder in der Moderation ins Hauptprogramm eingebunden worden sind. So geht Nachwuchsförderung! Wir danken den Veranstalter/-innen, den beiden Kongresspräsident/-innen und insbesondere der DGAKI für die Integration der Junior Member und den tollen Kongress.

*Sebastian Seurig, Stephan Traidl,
Alina Müller und Sophie Hermann
twitter.com/dgakim*