

Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien

S2k-Leitlinie der DGAKI

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

¹⁻²⁹ Institutsangaben siehe Auflistung am Ende des Artikels

Schlüsselwörter

Nahrungsmittelallergie
– IgE-Diagnostik –
Provokationstestung –
Ernährungsberatung –
Therapie

Key words

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

**Erstpublikation in
Allergologie select,
mit freundlicher
Genehmigung der
Autoren**

Entwicklungsstufe
S2k

**AWMF-Leitlinien-
Register-Nummer**
(061-031)

Fertigstellung
Juni 2021

Gültigkeit
Bis 31. Dezember 2024

ICD-10-Nummern
T78.0, T78.1, L27.2,
L23.6, T78.2

Präambel

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

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

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

1. Epidemiologie und häufigste Auslöser der Nahrungsmittel- allergie

M. Worm und U. Jappe

Wie werden Nahrungsmittelallergien nach ihrem Sensibilisierungsweg differen-

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

Klassifikation

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

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

Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

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

Zitierweise: Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, Brockow K, Claßen M, Fischer PJ, Hamelmann E, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lau S, Lepp U, Mahler V, Nemat K, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, Schnadt S, Schreiber J, Szépfalusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Werfel T, Zuberbier T. Update of the SK2 guideline on the management of IgE-mediated food allergies. Allergologie select. 2021; 5: 195-243. DOI 10.5414/ALX02257E.

Konsenterte Aussagen

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

Abkürzungen

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

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

Um die

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

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

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

Tab. 1. Empfehlungsstärken.

Empfehlungsstärke	Syntax
Starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

Einflussfaktoren für die Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie

Die Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie wird durch verschiedene Variablen beeinflusst:

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

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

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

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

Prognose

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

Eine Nahrungsmittelallergie kann in sehr seltenen Fällen tödlich verlaufen. Dies betrifft vor allem Kinder und Jugendliche mit

Erdnuss- und Baumnuss-, aber auch Milcheiweißallergie [11, 12].

Hauptauslöser der Nahrungsmittelallergie je nach Lebensalter

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

2. Prävention der Nahrungsmittelallergie

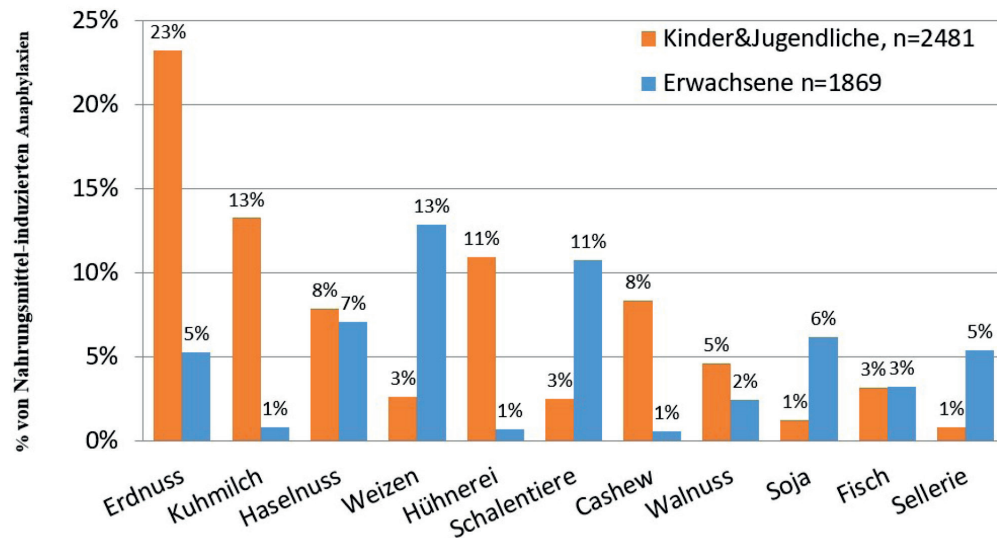
K. Beyer und I. Reese

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

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

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

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



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

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

Hühnerei

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

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

Erdnuss

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

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

Konsentierte Aussagen

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

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

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

Fortsetzung Tab. 2.

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

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

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

3. Klinik und Differenzialdiagnostik der Nahrungsmittelallergie

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

3.1. Klinische Symptome

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

3. Klinik und Differenzialdiagnostik der Nahrungsmittelallergie

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

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

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

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

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

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

3.2. Manifestationen und Differenzialdiagnosen

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

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

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

Konsenterte Aussagen

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

Nichtallergische Mechanismen

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

Tab. 3. Symptome einer Nahrungsmittelallergie.

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

Konsenterte Aussagen

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

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

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

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

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

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

J. Kleine-Tebbe

Wie kann eine Nahrungsmittelallergie zuverlässig diagnostiziert werden?

Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

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

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

Die Testreihenfolge und die Auswahl der Testreagenzien orientieren sich an

- der Anamnese,
- dem Alter des Patienten und
- den verfügbaren Testungen (Darstellung in den Unterabschnitten).

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

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

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

Fortsetzung Tab. 5.

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

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

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

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

- Ein negatives Ergebnis dient dem Ausschluss einer Sensibilisierung.
- Ein positives Ergebnis entspricht einer Sensibilisierung, die allerdings nur bei korrespondierenden Symptomen klinisch relevant ist.

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

Interpretation der Testungen

Bei der Interpretation von Sensibilisierungstests haben die Vorgeschichte, Anamnese sowie Klinik eine zentrale Bedeutung: Nur bei eindeutiger Übereinstimmung zwischen den klinischen Angaben des Patienten

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

und dem Testergebnis (Prick-Test/IgE-Bestimmung) kann eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden. Ist eine solche Übereinstimmung (z. B. durch unklare oder unergiebigere Anamnese) nicht oder nicht eindeutig gegeben, soll die klinische Relevanz mithilfe einer oralen Provokation überprüft werden (Abb. 2) (s. auch bei 4.4.).

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

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

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

4.1. Anamnese und Ernährungs- und Symptomprotokoll

M. Worm, I. Reese und L. Klimek

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

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

Praktisches Vorgehen bei der Erhebung der Anamnese

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

Die Anamneseerhebung (Tab. 6) umfasst:

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

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

Unterstützende Maßnahmen

Ein Ernährungs- und Symptomtagebuch ist sinnvoll, damit Patienten ihre Gewohnheiten und Beschwerden gezielter selbst beobachten. Vor allem bei chronischen Beschwerden sind Aufzeichnungen des Patienten bzw. dessen Eltern über zwei bis drei Wochen mithilfe eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs hilfreich. Ein solches Tagebuch berücksichtigt die Aufnahme von Speisen, Getränken, aber auch Süßigkeiten, Kaugummi etc., Besonderheiten (z. B. Essen im Restaurant) sowie in zeitlichem Zusammenhang auftretende Beschwerden. Symptomart und -intensität sollten mit Datum, ggf. Uhrzeit, Dauer der Beschwerden aufgelistet werden. Im Tagebuch sollte auch der Medikamentenverbrauch aufgezeichnet werden. Die Aufzeichnungen werden anschließend durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft oder einen Allergologen ausgewertet. So können die Bedeutung vorliegender (oder fehlender) Sensibilisierungen relativiert oder bestätigt und die Entscheidung für spezifische Provokationstestungen oder andere Maßnahmen erleichtert werden. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass bestimmte Medikamente (z. B. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder alkalisierende Medikamente) die Entstehung einer Sensibilisierung begünstigen können [22, 35].

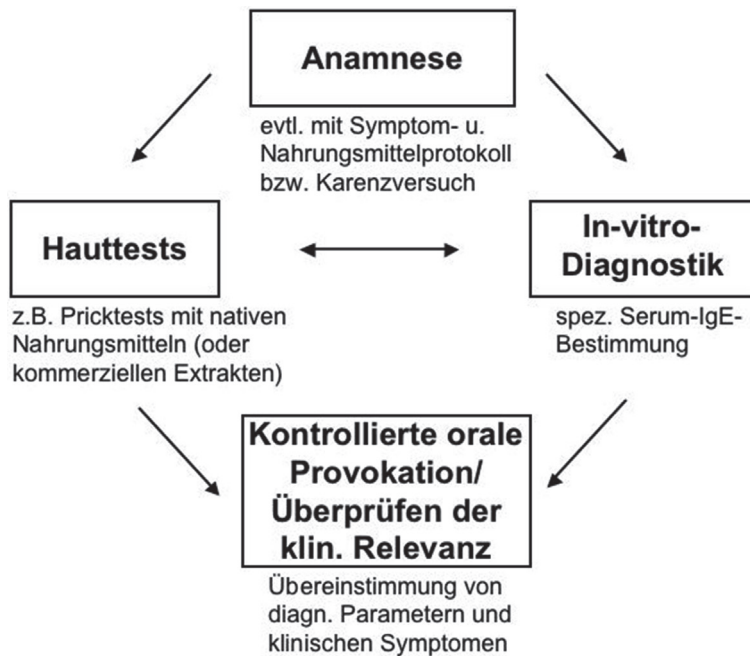


Abb. 2. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie: im Erwachsenenalter Sensibilisierungsnachweis häufig mit Hauttests (linke Hälfte), im Kindesalter bevorzugt mithilfe der spezifischen IgE-Bestimmung (rechte Hälfte, zusätzliche Erläuterung s. Text).

Nach erfolgter Diagnostik wird mithilfe einer Nachanamnese das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen geplant.

Berücksichtigung von Augmentationsfaktoren

In der Anamnese sollten auch Augmentationsfaktoren berücksichtigt werden. Diese können eine allergische Reaktion verstärken

und sind in einigen Fällen sogar obligatorisch für die Auslösung von Symptomen (z. B. bei der weizenabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie). Die bekanntesten Augmentationsfaktoren sind:

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

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

4.2. Auslösende Allergene und In-vitro-Diagnostik

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

Wie kann der Schweregrad einer nahrungsabhängigen allergischen Reaktion bestimmt werden? Was sind sinnvolle Indikationen für eine sIgE-Bestimmung? Wie ist die Bedeutung der Diagnostik mit Einzelallergenen einzustufen? Welche Bedeutung haben Sensibilisierungen gegenüber bestimmten Einzelallergenen? Welches sind die wichtigsten Allergene bei einer Nahrungsmittelallergie? Was muss bei der Interpretation der serologischen Diagnostik beachtet werden?

4.2.1. Serologische IgE-Bestimmung zum Sensibilisierungsnachweis

Allergenspezifisches IgE im Serum gegen Nahrungsmittel entspricht einer Sensibilisie-

Tab. 6. Vorgehen bei der Erhebung der Anamnese.

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

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

rung. Fehlendes spezifisches IgE schließt sie (meistens) aus, sofern ein Extrakt verwendet wird, in dem sämtliche wichtigen Allergene enthalten sind [38].

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

Zur IgE-Testung werden

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

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

4.2.1.1. Indikation zur IgE-Bestimmung

Abhängig vom

- Alter,
- den Symptomen und

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

Verdacht/Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie

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

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

Bedrohliche Reaktionen auf Nahrungsmittel

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

Sensibilisierung gegenüber Hauttestung geeigneten Nahrungsmitteln

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

Bedingungen, die eine Hauttestung bzw. deren Auswertung nicht zulassen

Spezifische IgE-Bestimmungen sind bei unzureichender Hauttestfähigkeit sinnvoll. Dazu gehören urtikarieller Dermographismus, Hauterkrankungen im Testareal und die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Hauttest. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird statt eines Hauttests häufig spezifisches IgE im Serum gegen allergene Nahrungsmittel bestimmt.

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

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

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

*eher seltenes Auftreten.

Tab. 8. Liste mit Definitionen und Abkürzungen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IgE = Immunglobulin E.

Häufige Nahrungsmittelallergenquellen mit geringem Gefährdungspotenzial

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

Beispiel: Bei Verdacht auf eine birkenpollenassozierte Nahrungsmittelallergie sollte ein Prick-Test mit einem Birkenpollen-Extrakt durchgeführt werden und/oder ein spezifischer IgE-Test gegen das Birkenpollen-Hauptallergen Bet v 1. Handelsübliche Obst- oder Gemüseextrakte sind bei birkenpollenassoziierter Nahrungsmittelallergie aufgrund instabiler Allergene oft ungeeignet. Die Hauttestung mit frischen nativen Nahrungsmitteln im Prick-zu-Prick-Test ist sensitiver aber wenig spezifisch. Ein ungezieltes Screening (auch serologisch) zum Beispiel sämtlicher Obst- und Gemüsesorten oder der verfügbaren Einzelallergene bei birkenpollenassoziierter Kreuzsensibilisierung wird daher nicht empfohlen [41].

4.2.1.2. Definitionen und Konzepte zur Allergenauswahl

Potenzielle Vor- und Nachteile einer In-vitro-Diagnostik mit Extrakten oder Einzel-

allergenen sind für jede Allergenquelle oder jedes Einzelallergen getrennt zu definieren (Informationen in Tab. 11) [42].

Folgende Argumente sprechen für den Einsatz von Einzelallergenen:

- erhöhte Testempfindlichkeit, niedrigere Quantifizierungsgrenze („limit of quantitation“, LoQ) [43] durch bestimmte Einzelallergene, insbesondere wenn sie im (Nahrungsmittel-)Extrakt unterrepräsentiert sind oder fehlen (Beispiele: historisch das Sojaprotein Gly m 4 [44], Weizengluten Tri a 19, Apfelprotein Mal d 1, Zuckerepitop Galactose-α-1,3-Galactose auf Proteinen und Glykolipiden im Säugetierfleisch) [45],
- erhöhte Testtrennschärfe (analytische Spezifität oder Selektivität) bei Einzelallergenen von Allergenquellen, die aus komplexen Mischungen zahlreicher Allergene bestehen und mit einem erhöhten klinischen Risiko assoziiert sind (Beispiele: Ara h 2 der Erdnuss, Pru p 3 des Pflirsichs, Cor a 9 und 14 der Haselnuss, Act d 1 der Kiwi),
- bei mangelnder analytischer Spezifität von Extrakten (Kreuzreaktivität) erleichtert der IgE-Nachweis gegen typische kreuzreaktive Allergenmoleküle die Interpretation (Beispiele: Bet v 1 oder homologer Vertreter, Phl p 12 oder Pru p 4 als Profilin, Pru p 3 als Lipidtransferprotein (LTP), CCD („cross-reactive car-

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

bohydrate determinant“-Komponente MUXF3).

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

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

4.2.1.3. Nahrungsmittel als Allergenquellen und ihre Allergene

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

4.2.1.4. Wichtige pflanzliche Proteinfamilien und ihre Allergene

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

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

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

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

Ähnliche PR-10-Proteine kommen in Baumpollen von Hasel, Erle, Buche

und Eiche, sowie in diversen Obst- und Gemüsesorten sowie Nüssen und Hülsenfrüchten vor (Tab. 9). Sie sind Grundlage birkenpollenassoziierter Kreuzreaktionen, zum Beispiel gegen Äpfel, Kirschen, Pfirsiche, Haselnüsse u. v. a. [41]. Die Symptome bleiben wegen des geringen Anteils der PR10-Proteine an der Gesamtmasse sowie wegen ihrer fehlenden Hitze- und Verdauresistenz auf Reaktionen gegenüber rohen Nahrungsmitteln (zumeist auf den Mund und Rachenraum) beschränkt. Im Einzelfall werden zum Beispiel durch größere Mengen des konsumierten Nahrungsmittels, Augmentationsfaktoren wie körperliche Belastung oder Matrixeffekte (Schutz des PR-10-Proteins durch andere Nahrungsmittelbestandteile) [47] auch bedrohliche systemische Symptome beobachtet (Beispiele: Gly m 4 in Soja, Ara h 8 in Erdnuss [48, 49], seltener auch Api g 1 in Sellerie, Dau c 1 in Karotten).

2. Lipidtransferproteine

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

3. Samenspeicherproteine

Speicherproteine bezeichnen strukturell verwandte, gleichwohl variable, stabile und klinisch bedeutsame Nahrungsmittelallergene, zum Beispiel in Nüssen, Samen, Hülsenfrüchten (Leguminosen), zu denen auch

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Erdnuss, Sojabohne und Lupine zählen, und Getreide (Cerealien).

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

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

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

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

4. Profile

Profile sind phylogenetisch stark konservierte Proteine und gelten als klinisch weniger relevante Allergene. Sensibilisierungen, häufig primär durch hohe Gräserpollenbelastung entstanden, betreffen durch ausgeprägte Kreuzreaktionen sämtliche Pollen und zahlreiche pflanzliche Nahrungsmittel (z. B. Äpfel, Karotten). Meistens genügt ein Vertreter (z. B. Gräserpollenprofilin Phl p 12, Birkenpollenprofilin Bet v 2 oder Pfirsichprofilin Pru p 4) zur IgE-Diagnostik. Bei exotischen Früchten abseits des Bet-v-1-Nahrungsmittelallergen-Clusters (z. B. Melonen, Banane, Avocado, Mango) kann ebenfalls eine Profilinsensibilisierung als Auslöser vorwiegend oropharyngealer Symptome zugrunde liegen [41]. Abgesehen vom

OAS können sie in selten Fällen auch für schwere allergische Reaktionen verantwortlich sein [56].

Andere Allergene in pflanzlichen Nahrungsmitteln

Kreuzreaktive Kohlenhydratepitope:

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

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

Thaumatine und Enzyme: Thaumatinverwandte Proteine sind thermo- und verdauungsstabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene [59], zum Beispiel in Kirschen (Pru av 2), Äpfeln (Mal d 2), Kiwi (Act d 2), Banane (Mus a 4), Pfirsich (Pru p 2), Tomate, Paprika und Walnuss. Sie stehen bisher für die Diagnostik nur vereinzelt zur Verfügung (Act d 2, ImmunoCAP ISAC®). Die Häufigkeit von Sensibilisierungen oder klinisch relevanten Reaktionen ist unklar. Dasselbe gilt für eine Reihe von Enzymen, die in pflanzlichen Nahrungsmitteln (z. B. exotischen Früchten) vorkommen.

Weitere Beispiele für Komponenten-Diagnostik bestimmter Allergene

Weizen: Weizen stellt sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter ein

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

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

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

4.2.1.5. Häufige Nahrungsmittelallergene tierischen Ursprungs

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

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

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

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

Fleisch: Allergien auf Säugetierfleisch, besonders nach rohen oder unzureichend gegarten Fleischprodukten, können durch Sensibilisierungen gegen Serumalbumine entstehen. Aufgrund der hohen Kreuzreaktivität genügt die IgE-Bestimmung gegen ein repräsentatives Serumalbumin (z. B. Fel d 2 der Katze, Bos d 6 vom Rind). Eine andere Quelle für allergische Reaktionen nach Fleischgenuss ist ein bei Säugetieren, aber nicht bei Primaten vorkommendes Kohlenhydratepitop (CCD): α -Gal. Das Disaccharid findet sich auf Proteinen sowie wahrscheinlich auf Glykolipiden und ist für verzögerte urtikarielle und schwere anaphylaktische Reaktionen nach rotem Fleisch verantwortlich [69]; Geflügelfleisch wird dagegen vertragen. Bei Verdacht auf eine Fleischallergie sind IgE-Bestimmungen gegen Albumine, gegen α -Gal (Ro307, ImmunoCAP®, Ther-

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

moFisher) und die vermutete Fleischsorte sinnvoll [70].

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

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

4.2.1.6. Interpretation der serologischen IgE-Diagnostik

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

Folgende Fehler sind bei der Interpretation möglich:

- Sensibilisierungen ohne korrespondierende Symptome werden als Allergie fehlgedeutet.

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

Fazit

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

4.2.2. Zelluläre Verfahren zum IgE-abhängigen Sensibilisierungsnachweis

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

Aktuelle Daten legen nahe, dass bei primärer NMA z. B. gegen Erdnuss oder Baumnüsse der BAT (bei 10 u. 100 ng/ml) zwischen klinisch relevanten und stummen Sensibilisierungen unterscheiden kann [76, 77, 78]. Des Weiteren gibt es Ansätze, den BAT arbeits- und kostensparend automatisiert einzusetzen [283].

4.3. Hauttestungen

T. Zuberbier und Z. Szépfalusi

Welches Hauttestverfahren ist zur Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie besonders geeignet? Was ist bei Hauttestungen im

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Rahmen der Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie zu beachten?

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

Kontraindikationen

Kontraindikationen für Hauttestungen sind:

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

Einschränkungen bei der Verwendung kommerzieller Extrakte und Kriterien für ihren Einsatz

Viele kommerzielle Nahrungsmittel-extrakte sind in Bezug auf den Allergengehalt nicht standardisiert. Bei Kindern mit atopischem Ekzem und Nahrungsmittelallergie zum Beispiel gegen Milch, Ei oder Erdnüsse haben die Hauttestungen eine hohe diagnostische Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert („negative predictive value“, NPV), jedoch einen begrenzten PPV. Hauttestungen mit Extrakten pflanzlicher Lebensmittel (Früchte, Gemüse) besitzen häufig (wenn auch nicht immer) eine ungenügende Testempfindlichkeit und diagnos-

tische Sensitivität. Endogene enzymatische Prozesse führen zu einer Degradation wenig stabiler allergener Proteine im Extrakt (z. B. Bet-v-1-homologe Nahrungsmittelallergene). Zudem kommen wichtige allergene Komponenten teilweise in niedriger Konzentration vor. In diesen Situationen bietet die Prick-zu-Prick-Testung mit frischen Nahrungsmitteln eine Alternative zu den kommerziellen Extrakten (Tab. 14).

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

Vor- und Nachteile der Testung mit nativem Material

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

Der Nachteil der Hauttestung mit nativem Material liegt in der niedrigen diagnostischen Spezifität. So können zum Beispiel aufgrund des irritativen Potenzials nativer Nahrungsmittel falsch-positive Resultate auftreten. In seltenen Fällen können native Nahrungsmittel bei der Hauttestung systemische allergische Reaktionen auslösen. Zudem ist dieses Testprinzip nicht standardisiert, respektive standardisierbar.

Andere Hauttestungen und deren Stellenwert

Intrakutane Testungen mit Nahrungsmitteln haben in der Praxis keinen Stellenwert, da sie eine erheblich höhere Gefährdung

Konsenterte Aussagen

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

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

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

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

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

darstellen und falsch-positive Reaktionen auftreten können. Der Atopie-Patch-Test mit frischen Nahrungsmitteln zum Beispiel aufgrund des Verdachts, dass ein atopisches Ekzem durch Nahrungsmittelallergenquellen aggraviert wird, bietet nur selten eine wertvolle Zusatzinformation.

In der Zukunft wird die Verwendung von frischen Nahrungsmitteln bei Hauttestungen eine höhere Bedeutung bekommen, da die Anzahl der kommerziell erhältlichen Extrakte zurückgeht, seit diese aufgrund europäischer Rechtslage als Arzneimittel zugelassen werden müssen. Die damit verbundenen hohen Kosten bei gleichzeitig sinkenden Verkaufszahlen führen dazu, dass überwiegend nur noch die häufiger nachgefragten

Allergenquellen von Herstellern angeboten werden [41, 79, 80, 81, 82]. Ein Überblick über die in Deutschland zugelassenen Nahrungsmittel-Testallergene ist der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts zu entnehmen (<https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/pricktest/pricktest-node.html>).

4.4. Diagnostische Eliminationsdiät und Provokationstestungen

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

Was ist eine diagnostische Eliminationsdiät und wie lange sollte sie durchgeführt

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

werden? Welche Bedeutung hat eine Nahrungsmittelallergen-Provokationstestung und wie sollte sie durchgeführt werden?

4.4.1. Eliminationsdiät

Eine diagnostische Eliminationsdiät beinhaltet eine kontrollierte Vermeidung von Nahrungsmitteln für einen bestimmten Zeitraum. Sie sollte auch bei chronischen Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis nur in Ausnahmefällen länger als ein bis maximal zwei Wochen dauern. Für nicht-IgE-vermittelte Reaktionen können längere Zeiträume (4 – 6 Wochen) erforderlich sein. Es gibt Hinweise, dass eine längerfristige Elimination bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie, wenn zuvor nur Spätsymptome bestanden haben, das Risiko für das Auftreten von Sofortreaktionen bei Wiedereinführung erhöht [83, 84, 85, 86, 87]. Auch bei bestehender Sensibilisierung aber noch vorhandener Toleranz kann eine Elimination zur Allergieentwicklung führen [88]. Sie sollte daher in diesen Fällen vermieden werden.

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

stellt sie in Frage und weist auf eine (partielle) Toleranz hin.

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

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

Einsatz therapeutischer Säuglingsnahrungen während der Diagnostik

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

Kernaussagen Diagnostische Eliminationsdiät und Provokationstest – 4.4

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

4.4.2. Nahrungsmittelprovokationen

In der Regel sind kontrollierte orale Provokationen notwendig, um die Diagnose Nahrungsmittelallergie zu sichern oder eine klinische Toleranz zu beweisen (Tab. 15). Zusätzlich konnte wiederholt gezeigt werden, dass unabhängig vom Ausgang einer oralen Nahrungsmittelprovokation die Lebensqualität der Patienten steigt [89]. Das Vorgehen bei Nahrungsmittelprovokationen wird in nationalen (GPA-Manual: https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Zeitschriften/GPA-SH_Nahrungsmittelallergie_oA.pdf) und internationalen Leitlinien (EAACI, PRACTALL-Konsensuspapier) detailliert beschrieben.

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Auf die Besonderheiten von Provokationen bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien geht die Leitlinie „Nahrungsmittelallergie infolge immunologischer Kreuzreaktivitäten mit Inhalationsallergenen“ ein [41].

Entscheidungskriterien und Einflussfaktoren

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

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

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

- mögliche Kumulationseffekte während des Pollenflugs,
- veränderte Reaktionslage durch Augmentationsfaktoren (körperliche Anstrengung, Infekte, Medikamenteneinnahme und Alkoholkonsum) sowie

- Begleiterkrankungen (z. B. instabiles Asthma bronchiale, Mastozytose).

Durchführung und Interpretation oraler Provokationstestungen

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

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

- Geschmack,
- Geruch,
- Textur und
- Darreichungsform (Konsistenz, Farbe und Form)

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

Je höher die Erwartungshaltung des Patienten in Hinblick auf eine positive Reaktion ist (überängstliche oder stark auf ein Nahrungsmittel fixierte Patienten), desto eher sollte erwogen werden, das übliche Verhältnis von Verum zu Placebo von 1 : 1 in Richtung von mehr Placeboprovokationen

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

Tab. 15. Vorgehen bei Provokationstestungen.

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

zu verändern, um Noceboreaktionen besser als solche zu identifizieren und zu vermeiden [90].

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

Nahrungsmittelprovokationen werden normalerweise abgebrochen, sobald sich klinisch objektivierbare Reaktionen zeigen, bzw. sind dann beendet, wenn die letzte verabreichte Menge und eine repetitive Gabe der kumulativen Gesamtdosis (z. B. am Folgetag) ohne klinische Symptome vertragen wurden. Treten subjektive Beschwerden auf, sollte die nächste Dosis zunächst bis zur Besserung ausgesetzt werden oder die letzte Dosis wiederholt werden. Sofortreaktionen treten überwiegend innerhalb von 2 Stunden nach der letzten Nahrungsmittelaufnahme

auf. Ein atopisches Ekzem kann sich auch noch mehrere Stunden oder im Laufe des nächsten Tages nach Nahrungsmittelprovokation verschlechtern, daher ist die Untersuchung der Haut am Folgetag erforderlich. Urtikaria und/oder Angioödem sind die häufigsten Soforttypreaktionen, aber auch gastrointestinale, respiratorische oder kardiovaskuläre Beteiligungen kommen häufig vor. Auch gibt es allergenspezifische Unterschiede in der Häufigkeit von allergischen organbezogenen Symptomen, zum Beispiel sieht man häufig gastrointestinale Reaktionen wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen bei rohem Hühnerei, aber auch bei Erdnuss [92].

Sicherheitsaspekte

Aus Sicherheitsgründen sollen orale Provokationen nur dort stattfinden, wo allergische Reaktionen einschließlich der Anaphylaxie adäquat und altersentsprechend behandelt werden können. Das Personal soll in der frühzeitigen Erkennung und im Notfallmanagement geübt und erfahren sein. Alters- und gewichtsadaptierte Notfallmedikamen-

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

te, die benötigt werden könnten, sollen vor Beginn der Provokation zum Beispiel in der Akte notiert und bereitgehalten werden. Für Patienten mit nicht-IgE-vermittelten Reaktionen sollten Provokationen entwickelt werden, die auf die individuellen Gegebenheiten zugeschnitten sind.

4.5. Mukosale Nahrungsmittelprovokationen als experimenteller Ansatz

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

4.6. Alternative diagnostische Tests

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

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

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

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

Vom Einsatz der IgG/IgG₄-Bestimmungen mit Nahrungsmitteln bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie oder -unverträglichkeit raten auch die EAACI [108], der amerikanische (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI) und der kanadische Allergologenverband (Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, CSACI) ab [39, 110, 111].

Konsentiertere Aussage

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

starker
Konsens

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

5.1. Natürlicher Verlauf

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

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

Die meisten primären IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien nehmen folgenden Verlauf:

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

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

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

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

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

5.2. Therapie

Die Therapie der Nahrungsmittelallergie beruht auf:

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

Zu Letzteren gehören Ernährungstherapie und Schulungsprogramme. Diese Schulungsprogramme sollen den Betroffenen helfen, Allergenquellen zu meiden und bei versehentlichem Kontakt das richtige Verhalten zu erlernen (z. B. Anwendung/Einnahme von Notfallmedikamenten). Neue Perspektiven zum Erreichen einer klinischen Toleranz scheinen die sublinguale oder orale Immuntherapie zu bieten.

Konsenterte Aussagen

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

Tab. 16. Typisches erstmaliges Auftreten von Nahrungsmittelallergien.

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

5.2.1. Akuttherapie der Nahrungsmittelallergie

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

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

Kernfragen

Wie effektiv sind pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen in der Behandlung akuter, nichtlebensbedrohlicher Reaktionen bei Nahrungsmittelallergien?

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

Therapie akuter Reaktionen

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

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

Die Leitlinie Anaphylaxie beschreibt das Erkennen und die Behandlung anaphylaktischer Reaktionen [130]. Hier müssen neben den notfallmedizinischen Maßnahmen (z. B. Flüssigkeits- und Sauerstoffgabe, Kreislaufmonitoring, ABCD-Maßnahmen) sofort sogenannte Notfallmedikamente eingesetzt werden. Sie werden als Erstmedikation mit

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

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

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

Sofortwirkung zur Abwendung der pathophysiologischen Effekte der Anaphylaxie eingesetzt. Hierzu gehören Adrenalin, Bronchodilatoren, Antihistaminika und Glukokortikosteroide [130]. Die intramuskuläre Gabe von Adrenalin bei Anaphylaxie gilt als Mittel der ersten Wahl [131].

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

Nach Adrenalin und Antihistaminika nehmen Glukokortikosteroide gemäß der Leitlinie zur Akuttherapie der Anaphylaxie [130] auch einen festen Platz in der Notfallbehandlung von nahrungsmittelbedingten Allergien ein, obwohl in dieser Indikation keine systematischen klinischen Studien vorliegen [133, 134, 135]. Bei mittlerer Dosierung (1–2 mg/kg Methylprednisolon) sind sie bei der Behandlung von Asthma effektiv und wirken protrahierten bzw. biphasisch verlaufenden Reaktionen entgegen [136, 137].

5.2.2. Medikamentöse (Dauer-) Therapie der Nahrungsmittelallergie

Studien zum prophylaktischen Einsatz von Mastzellstabilisatoren haben zu unter-

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

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

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

5.3. Langzeitmanagement der Nahrungsmittelallergie

5.3.1. Ernährungstherapie und Allergenkenzeichnung

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

Wie können Karenzmaßnahmen im Alltag erfolgreich umgesetzt werden?

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

Aspekte des Langzeitmanagements

Das Langzeitmanagement einer Nahrungsmittelallergie umfasst:

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

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

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

Idealerweise erhalten Betroffene eine therapeutische Beratung durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft.

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

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

Kuhmilch(formula-)ersatz

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

Welche konkrete Nahrung gewählt wird, ist individuell zu entscheiden: In der Regel wird als erste Wahl auf ein Extensivhydrolysat zurückgegriffen. Für Betroffene mit schweren Symptomen (vor allem auch gastrointestinal) können Aminosäurenformula vorteilhaft sein [158, 159, 160, 161].

Sojaformula können für Säuglinge unter 12 Monaten nicht empfohlen werden. Darüber hinaus wird der Einsatz im ersten Lebensjahr aufgrund des Gehalts an Phytoöstrogenen, Phytat und Aluminium in Deutschland kritisch gesehen [162]. Dies ist besonders

Empfehlungen Eliminationsdiät

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

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

relevant bei einer hohen Zufuhr pro kg Körpergewicht, d. h. in den ersten 6 Lebensmonaten. Bei überwiegender Nährstoffversorgung über diese Milchersatznahrung und noch geringem Beitrag anderer Lebensmittel wäre das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Sojaformula ungünstig.

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

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

Karenz seitens der Stillenden

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

Überwachung und Reevaluation bzgl. klinischer Relevanz

Umfangreiche und langfristige Karenzmaßnahmen sollten sorgfältig überwacht werden, da sie

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

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

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

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

Patientenschulung und Allergenkennzeichnung

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

Patienten, ihre Familien, Verwandte und Betreuungspersonen sollten:

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

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

- Die LMIV schreibt die Deklaration von 14 wichtigen Auslösern von Allergien und nichtallergischen Unverträglichkeiten vor, wenn diese sowie daraus hergestellte Erzeugnisse einem Lebensmittel als Zutat (d. h. bewusst, rezepturgemäß) zugefügt wurden:
 - glutenhaltiges Getreide (Weizen, Roggen, Gerste, Hafer),
 - Krustentiere,

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

- Ei,
- Fisch,
- Erdnüsse,
- Soja,
- Milcheiweiß,
- Schalenfrüchte (Mandeln, Haselnüsse, Walnüsse, Cashew, Pistazien, Pecannüsse, Paranüsse, Macadamia-/Queenslandnüsse),
- Sellerie,
- Senf,
- Sesam,
- Lupine,
- Weichtiere und
- Sulfit (≥ 10 mg/kg).
- Die verpflichtende Kennzeichnung umfasst verpackte ebenso wie nicht vorverpackte Lebensmittel.
- Nicht gesetzlich geregelt ist die Kennzeichnung des unbeabsichtigten Vorkommens eines Allergieauslösers in verpackter oder loser Ware. Die sogenannte „Spuren“-Kennzeichnung erfolgt freiwillig und gibt aufgrund fehlender Grenzwerte keinen Aufschluss über die Höhe (Allergenmenge) der Kontamination oder deren tatsächliche Wahrscheinlichkeit, noch zeigt ihr Fehlen per se ein sicheres Lebensmittel an. Sie muss daher immer im Hinblick auf ihre Relevanz für den Patienten individuell interpretiert werden.

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

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

Therapeutischer Einsatz von Pro- und Präbiotika

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

Lücken und wichtige Forschungsfelder im Hinblick auf das Langzeitmanagement

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

5.3.2. Immunologische Therapie bei Nahrungsmittelallergie

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

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

Einsatz der spezifischen Immuntherapie (SIT) bei der Nahrungsmittelallergie

Wiederholt wurde versucht, die primäre Nahrungsmittelallergie mithilfe der

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

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

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

orale und sublinguale Applikation der Nahrungsmittel direkt untersucht.

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

Einsatz der SCIT bei der Nahrungsmittelallergie

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

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

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

den keine Wirksamkeit einer Birken-SCIT auf die birkenpollenassozierte Haselnuss- oder Apfelallergie [175].

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

Einsatz der SLIT bei der Nahrungsmittelallergie

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

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

Einsatz der EPIT bei der Nahrungsmittelallergie

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

Einsatz der OIT bei der Nahrungsmittelallergie

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

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

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

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

Einsatz von Biologika zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie

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

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

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

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

5.3.3. Alltagsmanagement bei Patienten mit Anaphylaxierisiko

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

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

Aufklärung und Risikobewertung

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

Patienten, Angehörige und Betreuer bekommen zusätzlich zu den Notfallmedikamenten:

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

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

Notfallplan

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

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

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

Schulung und Anaphylaxietraining

Das Training sollte folgende Aspekte umfassen:

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

Wer soll zu Nahrungsmittelallergien und Anaphylaxie geschult werden?

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

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

Konsenterte Aussagen

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

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

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

Patientenorganisationen

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

6. Empfehlungen zur Impfung bei Hühnereiallergie

S. Lau

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Nahrungsmittel als Berufsallergene

V. Mahler

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

Epidemiologie und Auslöser

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prävention

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

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

Klinik und Differenzialdiagnostik

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

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

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

nsLTP = nichtspezifisches Lipidtransferprotein.

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

Diagnostik

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

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

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

7. Nahrungs- mittel als Berufsallergene

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

Verlauf und Therapie

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

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

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

- der Häufigkeit von Berufswechseln [246].

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

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

Methodenreport

Initiierung der Leitlinie und Beteiligung von Interessengruppen

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

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

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

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