

Nahrungsmittelallergien bei Kindern

Aktuelles zur Ursachenforschung und zu neuen Behandlungskonzepten

Katharina Blümchen, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Einleitung

Nahrungsmittelallergien sind häufig im Kindesalter, wobei als Hauptauslöser Hühnerei, Kuhmilch, Erdnuss, Baumnüsse, Weizen, Soja und Fisch gelten (Abb. 1). Pädiater werden häufig mit der Fragestellung von Eltern konfrontiert, ob ihr Kind an einer Nahrungsmittelallergie leiden könnte. So gaben 62 Prozent der Berliner Eltern in einer cross-sektionalen populationsbezogenen Studie an, dass ihre Kinder an einer Nahrungsmittelallergie leiden, aber nur bei ca. vier Prozent konnte dies mittels Provokation verifiziert werden [1]. Je nach Land, Alter der untersuchten Kinder und Allergen schwanken die Daten zur Prävalenz der Nahrungsmittelallergie zwischen einem und sechs Prozent [2]. Für Deutschland gibt es noch keine veröffentlichten Daten. Sie wurden allerdings in der Euro-Prevall-Studie erhoben und werden in Kürze publiziert. Wie auch bei anderen atopischen Erkrankungen scheint es, dass die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie zunimmt. Hier gibt es aber nur sehr wenige methodisch korrekt durchgeführte Studien, die dies zeigen. So konnte in einer Studie in drei unterschiedlichen Kohorten von Kindern, die entweder 1989 oder zwischen 1994 und 1996 oder 2001/2002 auf der Isle of Wight geboren wurden, gezeigt werden, dass die Prävalenz

der Erdnussallergie von 1,3 auf drei Prozent zugenommen hat, sich aber in den vergangenen zehn Jahren bei ca. zwei Prozent stabil hält [3].

Pathophysiologie und fragile Ursachen

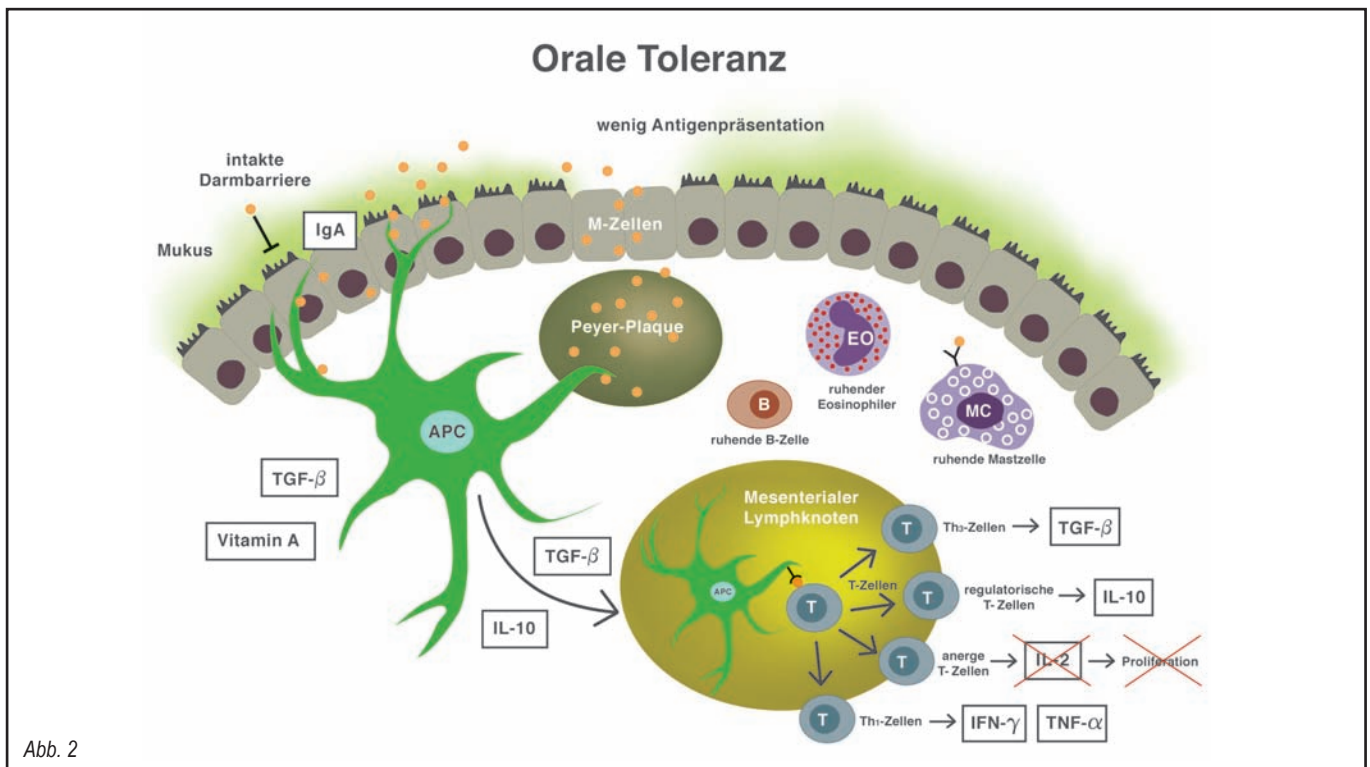
Leider ist es noch keiner Forschergruppe gelungen, die einzelne, vermeidbare Ursache für die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie zu identifizieren. Es sind sicherlich mehrere Faktoren, die dazu führen, dass Kinder plötzlich gegen ei-

gentlich „harmlose“ Proteine, die andere Kinder ohne Probleme zu sich nehmen können, allergische Symptome entwickeln. So spielen bestimmte Faktoren eine Rolle, die auch bei anderen atopischen Erkrankungen diskutiert werden (z. B. Hygienehypothese, bakterielle Darmbesiedelung etc.). Generell wird aber davon ausgegangen, dass die Ausbildung einer Nahrungsmittelallergie mit einem Zusammenbruch der feingesteuerten sogenannten „oralen Toleranz“ einhergeht. Der Begriff der „oralen Toleranz“ gegenüber Nahrungsmittel-Proteinen ist ein immunologischer Begriff. Er ist definiert als eine aktive Inhibition der Immunantwort gegenüber Antigenen, die über den oralen Weg aufgenommen werden [4] (Abb. 2). Täglich wird der Magen-Darmtrakt mit einer Unzahl von Antigenen/Allergenen konfrontiert. Aufgrund eines komplexen Zusammenspiels von multiplen Faktoren in der Darmschleimhaut wird gegenüber diesen Proteinen meist eine aktive, T-Zell-vermittelte Toleranz erzeugt [5]. Sind nun einige Faktoren gestört oder gar fehlend, kann die komplex entstandene Toleranz zusammenbrechen. Die meisten Erkenntnisse zur Erforschung der oralen Toleranz wurden bislang aus Tiermodellen gewonnen. Da man die Darmschleimhaut der Nahrungsmittelallergiker aus ethischen Gründen



Abb. 1: Die wichtigsten Nahrungsmittelallergene im Kindesalter. Im Uhrzeigersinn: Hühnerei, Kuhmilch, Erdnüsse, Baumnüsse, Weizen, Soja und Fisch. (Grafik: cc/W&P)

genetisch „harmlose“ Proteine, die andere Kinder ohne Probleme zu sich nehmen können, allergische Symptome entwickeln. So spielen bestimmte Faktoren eine Rolle, die auch bei anderen atopischen Erkrankungen diskutiert werden (z. B. Hygienehypothese, bakterielle Darmbesiedelung etc.). Generell wird aber davon ausgegangen, dass die Ausbildung einer Nahrungsmittelallergie mit einem Zusammenbruch der feingesteuerten sogenannten „oralen Toleranz“ einhergeht. Der Begriff der „oralen Toleranz“ gegenüber Nahrungsmittel-Proteinen ist ein immunologischer Begriff. Er ist definiert als eine aktive Inhibition der Immunantwort gegenüber Antigenen, die über den oralen Weg aufgenommen werden [4] (Abb. 2). Täglich wird der Magen-Darmtrakt mit einer Unzahl von Antigenen/Allergenen konfrontiert. Aufgrund eines komplexen Zusammenspiels von multiplen Faktoren in der Darmschleimhaut wird gegenüber diesen Proteinen meist eine aktive, T-Zell-vermittelte Toleranz erzeugt [5]. Sind nun einige Faktoren gestört oder gar fehlend, kann die komplex entstandene Toleranz zusammenbrechen. Die meisten Erkenntnisse zur Erforschung der oralen Toleranz wurden bislang aus Tiermodellen gewonnen. Da man die Darmschleimhaut der Nahrungsmittelallergiker aus ethischen Gründen



nicht genau und umfangreich untersuchen kann, gibt es nur wenige humane Daten zu diesem Thema. Somit werden viele Hypothesen zur Ursachenforschung der Nahrungsmittelallergie aufgrund von Untersuchungen in Tieren generiert.

Die **Darmbarriere** spielt bei der Aufrechterhaltung der oralen Toleranz eine große Rolle. Sowohl der Magen-pH als auch die Magen- und Duodenalenzyme bewirken, dass die meisten Allergene so verdaut und denaturiert werden, dass keine Epitope mehr von T- und B-Zellen erkannt werden können [6]. So gibt es aber auch einige „hochpotente“ Allergene, z. B. die der Erdnuss, die gegenüber dieser Art der Denaturierung resistent sind. Somit bleiben Erdnuss-Epitope erhalten und können eventuell in tiefere Schichten der Darmschleimhaut vordringen, wo sie den Zellen des Immunsystems präsentiert werden können. Normalerweise bewirken mechanische Anteile der mukosalen Darmbarriere wie der Mucus und die sekretorischen IgA-Moleküle luminal, aber auch die oberflächlich dicht zusammenhängende Epithelschicht, dass Antigene erst gar nicht in die tieferen Schleim-

hautschichten gelangen können, wo sie eventuell auf nicht-tolerogene Art den Immunzellen präsentiert werden können [5]. Bei Infektionen, aber auch Neugeborenen ist bekannt, dass die Darmbarriere gestört ist und dass der Epithelzellzusammenhalt nicht ausreichend gewährleistet ist. Auch bei Erwachsenen mit Nahrungsmittelallergie konnte im Gegensatz zu gesunden Erwachsenen gezeigt werden, dass eine erhöhte Darm-Permeabilität besteht [7].

Viele Daten zur Erforschung der oralen Toleranz am Mausmodell zeigen, dass dendritische Zellen (**APCs = Antigen präsentierende Zellen**) der Darmschleimhaut die „Liberos“ des immunologischen Zusammenspiels darstellen. Da diese Zellen verantwortlich dafür sind, Proteine aufzunehmen und nach Wanderung in das anhängende Lymphgewebe auf ihrer Oberfläche den T-Zellen diese dann als Peptide zu präsentieren, ist es sehr wahrscheinlich, dass sie daran beteiligt sind, ob eine Toleranz oder eine starke z. B. allergische Immunantwort gegenüber dem spezifischen Antigen ausgebildet wird [5]. Man konnte mittlerweile zeigen, dass sich dendritische Zellen direkt unterhalb der Epithelschicht der Darmwand befinden.

Diese können Antigene aufnehmen, entweder a) indem ihre Dendriten durch parazelluläre Räume zwischen den Epithelzellen Proteine direkt aus dem Lumen des Darms herausgreifen oder b) indem sie in direktem Kontakt mit Epithelzellen stehen, die wiederum Antigene aus dem Darmlumen aufnehmen können oder c) indem ihre Dendriten bis zu den Peyerschen Plaques reichen und somit dort Antigene aufnehmen. Sie haben die Kapazität, allergen-spezifische regulatorische T-Zellen oder auch anergische T-Zellen zu induzieren, wenn sie nach Aufnahme des Allergens in die mesenterialen Lymphknoten wandern, um das Allergen dort den T-Zellen zu präsentieren. Die tolerogene Wirkung der APCs hängt von einem bestimmten Umgebungsmilieu ab, z. B. der Präsenz von TGF- β oder Vitamin A. Eine zu niedrige TGF- β -Konzentration in der Muttermilch könnte somit ein immunogener Faktor sein, der die Toleranz gegenüber Fremdanthigenen aufhebt; ein Aspekt, der aber noch näher epidemiologisch untersucht werden muss. Zum anderen kann auch eine fehlende oder falsche Kostimulation der APCs zu der Aufhebung der Toleranz der T-Zelle führen.

Mukosale, spezifisch gegen das Antigen stimulierte **T-Zellen** aus Dünndarmbiopsien von Kindern mit Kuhmilchallergie weisen ein klares Th-2-Zytokin-Muster nach in-vitro-Stimulation mit niedriger TGF- β und IL-10 Produktion auf [8]. Aus peripherem Blut gewonnene Allergenspezifische T-Zellen von Kindern mit Erdnussallergie zeigen ebenfalls ein typisches Th2-Muster (IFN- γ ^{niedrig}, TNF- α ^{niedrig}, IL-4 ^{hoch}, IL-5 ^{hoch}, IL-13 ^{hoch}) [9]. Im Gegensatz dazu konnten wir bei erdnuss-allergischen Kindern, die unter keiner Kuhmilchallergie litten, zeigen, dass ihre T-Zellen nach in-vitro-Stimulation mit Kuhmilchextrakt Th1-Zytokine wie IFN- γ , TNF- α und IL-10 produzieren [10]. Somit weisen T-Zellen von Nahrungsmittelallergikern – wie auch von Kindern mit anderen atopischen Erkrankungen – ein typisches Th-2-Profil auf, ohne Hinweise, dass allergen-spezifische regulatorische T-Zellen ausgebildet worden sind. Der Zusammenbruch der oralen Toleranz scheint somit mit einem Fehlen der regulatorischen Instanz einherzugehen. Im Tiermodell gewonnene Ergebnisse weisen aber auch darauf hin, dass eventuell andere T-Zellen wie die CD8+ T-Zellen, $\gamma\delta$ -T-Zellen und natürliche Killerzellen die orale Toleranz mitsteuern.

Die Etablierung einer robusten oralen **Toleranz hängt von der Dosis, dem Zeitpunkt der Exposition und der Expositionsrouten** ab [11]. Anhand von Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass das Füttern von großen **Allergenmengen** eine Toleranz im Sinne einer Anergie (Hemmung der T-Zellproliferation) auslöst, während kleine Mengen entweder eine Sensibilisierung bewirken oder auch, z.T. widersprüchlich, regulatorische T-Zellen induzieren. Dabei scheint der Zeitpunkt der ersten Allergenexposition mit entsprechender Dosis relevant zu sein. So gibt es einen kritischen Zeitpunkt in der neonatalen bzw. Säuglingszeit („**window of opportunity**“), wo eine orale Toleranz physiologisch ausgebildet wird. Allerdings kann man diese kritische Periode, die anhand von Mausmodellen herausgefunden wurde, nicht so einfach auf Kinder hochrechnen. Es mehren sich aber die Daten, die zeigen, dass eventuell die frühe Aller-

genexposition einer Nahrungsmittelallergie vorbeugen könnte [12]. So konnte eine englische Studie zeigen, dass die Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern gleichen genetischen Hintergrundes in England bei 1,85 Prozent und in Israel signifikant niedriger bei 0,17 Prozent liegt. Die englischen Kinder haben aufgrund der nationalen Empfehlungen Erdnuss erst im Kleinkindalter in die Diät mit aufgenommen, während die Kinder in Israel schon ab dem Säuglingsalter erdnuss-haltige Snacks zu sich nehmen [13]. Für Getreide-, fisch- und hühnereihaltige [14] Nahrungsmittel konnte dies in ähnlicher Weise gezeigt werden, so dass die Leitlinie für Allergieprävention (S3) mittlerweile die Einführung von Getreide und Fisch zu einem früheren Zeitpunkt empfiehlt. Über die epidemiologischen Daten hinaus ist für die frühe Gabe von Erdnussallergenen ein direkter schützender Effekt bislang aber nicht nachgewiesen worden. Interventionsstudien zur frühen Beikost-Einfuhr von Erdnussallergenen (Londoner Forschergruppe) und Hühnerei (Berliner Gruppe) werden aber in den nächsten Jahren Ergebnisse zu diesen Fragen liefern können. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche **Allergen-Expositionen** (intraperitoneal, sublingual, epikutan oder intravenös) zu unterschiedlicher Immunitätslage führen (Sensibilisierung vs Toleranz) [11]. Bei eng-

lischen Kindern mit atopischer Dermatitis, die eine erdnussölhaltige Basispflege verwendeten, zeigte sich, dass eventuell eine dermale Allergenexposition über nicht intakte Haut eine Sensibilisierung fördern kann [15]. Allerdings war dies eine Studie mit einer relativ kleinen Population. Diese Daten konnten bislang auch nicht von anderen Gruppen bestätigt werden.

In nächster Zeit werden sich viele Studien damit beschäftigen, die kritische Periode, den richtigen Zeitpunkt zur oralen Toleranzinduktion, die richtige Allergendosis und die richtige Allergenexpositions-Route bei Kindern zu identifizieren (Tab. 1). Bis dahin sind aber noch viele Fragen offen, so dass die Ursachenforschung noch lange nicht abgeschlossen ist.

Aktuelles zu neuen Behandlungskonzepten

Solange die Ursache der Entstehung von Nahrungsmittelallergien nicht geklärt ist, ist auch nicht verwunderlich, dass es noch keine kausale Therapie für diese Erkrankung gibt. Wegen der fehlenden Heilungsmöglichkeit ist die Lebensqualität bei Nahrungsmittelallergikern stark eingeschränkt. Besonders Kinder, die gefährdet sind, bei versehentlichem Genuss auch nur von Spuren des Allergens anaphylaktische Reaktionen zu entwickeln

Unbeantwortete Fragen zur oralen Toleranzausbildung, die gleichzeitig auch Klärung zur Ursachenforschung geben würden

- Führt die frühe Exposition des Darms mit Allergen wirklich zur Toleranzinduktion? Der Beweis dieser These steht aus. Durch interventionelle Präventionsstudien zur frühen Einfuhr von Erdnuss oder Hühnerei zur Verhinderung dieser Nahrungsmittelallergien wird diese These allerdings gerade indirekt geprüft.
- Wann ist der richtige Zeitpunkt, das Allergen einzuführen? Wann genau ist das immunologische „window of opportunity“ bei Säuglingen? Studien stehen aus.
- Wie hoch muss die Allergendosis gewählt werden? Hochdosis oder Niedrigdosis? Studien stehen aus.
- Was bewirkt man immunologisch durch orale frühe Einfuhr des Allergens? Eher eine Anergie (= Schlafzustand) oder eine aktive Suppression? Diese Erkenntnis könnte man sich therapeutisch zu Nutzen machen.
- Welche Route der Allergenexposition sollte gewählt werden?

Tab. 1



(z. B. Erdnussallergiker), leiden stark unter einer ständigen Angst, eventuell versteckte Allergene versehentlich zu essen, und empfinden dies als große Last. So gibt es momentan viele neue Therapieansätze, die die Lebensqualität der Nahrungsmittelallergiker verbessern sollen oder sogar eine Heilung anstreben (Tab. 2). Dabei hat man sich oftmals die Erkenntnisse zu Nutzen gemacht, die man aus der Ursachenforschung und der Forschung zur „oralen Toleranz“ gewonnen hat. Somit wird häufig ein Ansatz gewählt, bei dem immunologische Prozesse modelliert werden, um eine klinische Besserung zu erhalten.

Bei all diesen neuen Ansätzen sollte immer das Ziel bzw. die Zielgruppe genau definiert sein, z. B.:

- Entwicklung einer neuen, eventuell heilenden Therapieform für ältere Kuhmilchallergiker, damit diese eine komplette Toleranz entwickeln und das Allergen frei zu sich nehmen können.
- Verbesserung der Lebensqualität von Erdnussallergikern, bei denen bereits eine Teiltoleranz mit einem Schutz vor schweren allergischen Reaktionen einhergeht.
- Beschleunigung der Toleranzinduktion bei Kuhmilchallergikern im Kleinkindesalter, bei denen die Ausbildung einer spontanen Toleranz bis zum sechsten Lebensjahr sehr wahrscheinlich ist.

Die meisten dieser Konzepte befinden sich allerdings noch in der prä-klinischen Phase (z. B. Peptid-Immuntherapie oder Erdnuss-Protein exprimierende, hitze-inaktivierte E. coli zur rektalen Immuntherapie oder Therapie mit TLR-9 Agonist [16, 17]). So gibt es z. B. die Hypothese, dass die Einnahme von **Wurmeiern (Trichuris suis)** eine lokale Immunmodulation im Darm bewirkt, die eine Toleranz bei Nahrungsmittelallergikern induzieren kann. Obwohl eine erste klinische Interventionsstudie bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis keine Wirksamkeit dieser Therapie zeigen konnte, gibt es viele hoffnungsvolle epidemiologische Daten, Daten aus Tiermodellen (allerdings nicht zur Nahrungsmittelallergie)

In klinischen Studien derzeit getestete (oder in Planung befindliche) Behandlungskonzepte für Nahrungsmittelallergien	
Allergen-spezifisch	Allergen-unspezifisch
Einführung von stark erhitzten Allergenen in die Diät	Anti-IgE
Orale Immuntherapie (OIT)	Chinesische Heilkräuter
OIT plus Anti-IgE	Probiotika/Prebiotika
Sublinguale Immuntherapie	Trichuris suis ova
Epikutane Immuntherapie	

Tab. 2: Neue Behandlungskonzepte der Nahrungsmittelallergie (modifiziert nach [16])

und erfolgreiche klinische Interventionsstudien bei Patienten mit Morbus Crohn oder Multipler Sklerose, die auf eine immunmodulatorische Wirkung hinweisen [18]. Der Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit Nahrungsmittelallergie steht bislang noch aus.

Einige der neuen Therapieansätze haben aber schon die Hürde zur klinischen Austestung in Form von Pilot- oder Phase-I-Studien mit niedrigen Patientenzahlen erreicht. So wurde die Wirksamkeit der Behandlung mit **humanisierten Anti-IgE-Antikörpern** in einer amerikanischen Multi-Center Studie schon vor Jahren gezeigt [19]. Diese Therapie schützte ca. 75 Prozent der untersuchten erdnuss-allergischen Kinder. Die Schwelle oder Dosis, die zum Auslösen einer allergischen Reaktion führte, wurde durch die Anti-IgE-Therapie heraufgesetzt. Allerdings ist durch diesen Therapieansatz eine Heilung eher nicht möglich. Außerdem benötigten Patienten, die mit dieser allergen-unspezifischen Therapie behandelt würden, monatliche Injektionen, um den Schutz aufrecht zu halten. Somit scheint dieses neue Behandlungskonzept keine langfristige Option für Kinder mit Nahrungsmittelallergie darzustellen.

Eine amerikanische Gruppe erforscht momentan den Einsatz von **traditioneller chinesischer Medizin (TCM)** bei Nahrungsmittelallergie. Da es in der TCM keine bekannte spezifische Heilkraut-Mischung für die Behandlung von Nah-

rungsmittelallergikern gibt, wurde eine Neun-Kräuter-Mischung untersucht, die in der TCM therapeutisch für Gastroenteritiden, Parasitosen und Asthma bronchiale eingesetzt wird. Diese Mischung bewirkte in einem Mausmodell für Erdnussallergie, dass die Tiere auch noch neun Monate nach Beendigung der Therapie vor Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxie geschützt waren. Es fand sich in den Untersuchungen ein immunmodulatorischer Effekt auf T-Zell-Ebene. Interessanter Weise wies jedes Kraut für sich getestet diese Wirkung nicht auf, nur die Mischung der Heilkräuter scheint den Schutz zu bewirken, was auf synergistische Effekte der Heilkräuter hinweist [20]. Vor kurzem wurde dazu von der gleichen Gruppe eine Phase-I-Studie bei Patienten mit Erdnuss-, Baumnuss-, Fisch- oder Krustentier-Allergien durchgeführt, die ein gutes Sicherheitsprofil aufwies [21]. Sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungsrate werden nun in einer placebo-kontrollierten Studie überprüft [16].

Auf einen allergen-spezifischeren Ansatz der kausalen Behandlung der Nahrungsmittelallergie weisen uns Patienten selber hin: Einige Kuhmilch- und Hühner-ei-allergiker und auch einige Patienten mit einer pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie berichten, dass sie das **Allergen in stark erhitzter Form** ohne Symptome zu sich nehmen können. Durch z. B. Backen werden Epitope der Allergene so umgeformt, dass spezifische IgE-Antikörper nicht mehr binden können und Pati-

enten mit Kuhmilchallergie Milch in gebackener Form essen können (z. B. Kuchen der Oma oder Keks in der Kita). In einer Studie zu diesem Thema vertrugen ca. 70 Prozent der kuhmilch- oder hühnereiallergischen Schulkinder diese Allergene in gebackener Form, aber nicht in nativer Form (z. B. Rührei!) [22]. Dieser Aspekt kann die Lebensqualität erhöhen, so dass wir einigen Patienten – z. B. Jugendlichen mit gesicherter Kuhmilchallergie – anbieten, unter unserer Aufsicht eine Provokation mit Kuhmilch in gebackener Form durchzuführen. Bei negativem Ergebnis dürfen diese Patienten dann Kuhmilch in stark erhitzter Form zu sich nehmen. Es ist davon abzuraten, jedem kuhmilch-allergischen Kind zu empfehlen, Kuhmilch in gebackener Form zu sich zu nehmen. Dies sollte immer unter ärztlicher Aufsicht, am besten mittels Provokation, getestet werden, da ja 30 Prozent der Kinder darauf reagieren können [22]. Ob durch eine regelmäßige Einnahme des Allergens in gebackener Form eine langfristige Toleranz oder Beschleunigung der spontanen Toleranzentwicklung bewirkt wird, wird gerade in einer placebo-kontrollierten Studie untersucht [16].

Als wirklich kausale, allergen-spezifische Therapie in der gesamten Allergologie wird die Immuntherapie angesehen, die mittels einer Immunmodulation eine Chance zur Heilung bietet. So wurde die **spezifische systemische Immuntherapie** (SIT) erstmals vor fast zwanzig Jahren auch als Behandlungskonzept bei Erdnussallergikern in zwei Studien mittels subkutaner Rush-Immuntherapie mit Erdnussextrakt angewandt [23, 24]. Beide Studien konnten eine Wirksamkeit nachweisen. Nach SIT mit Erdnussextrakt tolerierten Patienten eine größere Menge an Erdnuss und wiesen weniger Symptome auf. Allerdings benötigte im Durchschnitt jeder Patient in der Steigerungsphase zehn und in der Erhaltungsphase ca. zwölf intramuskuläre Adrenalin-Gaben wegen schwerer pulmonaler Obstruktion. Von dieser Therapieform profitiert somit kein Patient. Im Gegenteil, damit gefährdet man Erdnussallergiker, so dass diese Therapieform nicht mehr wei-

terverfolgt wurde. Fataler Weise kam es außerdem in einer der Studien dazu, dass ein Patient in der Placebogruppe an einer Anaphylaxie starb, nachdem die Immuntherapie akzidentell mit Verum vertauscht worden war [23].

In den vergangenen Jahren konnten sowohl unsere Gruppe als auch andere Zentren zeigen, dass die **orale Immuntherapie (OIT)** eventuell eine neue allergenspezifische Behandlungsoption **für kuhmilch- oder hühnereiallergische Kinder**, aber auch für anaphylaxie-gefährdete Nahrungsmittelallergiker wie z. B. Erdnussallergiker sein könnte [17]. Das Prinzip der OIT beruht auf einer regelmäßigen, täglichen Einnahme des Allergens. Nach der Einnahme einer sehr geringen Startdosis wird alle zwei bis drei Wochen eine Dosissteigerung durchgeführt, bis der Patient eine Ziel- oder Erhaltungsdosis erreicht hat. Bisher konnte in den meisten Studien gezeigt werden, dass eine „Desensibilisierung“ durch OIT erreicht wird. Nach erfolgter OIT/Desensibilisierung müssen die Kinder das Allergen täglich zu sich nehmen, vertragen aber dadurch generell mehr von dem Allergen (=Steigerung der Reaktionsschwelle) und sind somit vor allergischen Symptomen bei akzidenteller Ingestion von Spuren des Allergens geschützt. Eine komplette Toleranzinduktion würde bedeuten, dass die Patienten das Allergen frei zu sich nehmen können und dass eine Nichteinnahme der OIT (Pause von z. B. zwei Wochen) zu keinen allergischen Symptomen führt, wenn die Patienten das Allergen wieder erneut zu sich nehmen. In einer ersten randomisierten placebo-kontrollierten Studie zur OIT konnte die Wirksamkeit einer Desensibilisierung bei 20 kuhmilch-allergischen Kindern gezeigt werden [25]. Zwölf von 13 Kindern, die die Verum-Kuhmilch-OIT erhielten, konnten im Verlauf auf eine tägliche Dosis von 15 ml Kuhmilch gesteigert werden und zeigten eine Erhöhung der Reaktionsschwelle unter oraler Provokation von im Median 1 ml Kuhmilch vor OIT versus 150 ml nach OIT. Im Gegensatz dazu war die Reaktionsschwelle bei Kindern, die die Placebo-OIT erhielten, mit im Median 1 ml Kuhmilch gleich geblieben.

Mittlerweile konnten viele weitere Studien bei Kuhmilch- und Hühnereiallergikern die Wirksamkeit einer Desensibilisierung aufzeigen. Es stellt sich allerdings immer noch die Frage, ob durch Kuhmilch-OIT eine wirkliche Beschleunigung der Toleranzentwicklung oder gar Heilung (=komplette Toleranzinduktion) bewirkt wird, so dass die Kinder nach erfolgreicher Behandlung frei Kuhmilch zu sich nehmen können. Wir konnten dazu in einer Studie bei 47 kuhmilch- oder hühnereiallergischen Kindern (Alter im Median: 2,5 Jahre) zeigen, dass zwar 40 Prozent der Kinder unter OIT eine persistierende Toleranz entwickelten, dass aber 35 Prozent der Kinder in der Kontrollgruppe, die während des Beobachtungszeitraumes von ca. zwei Jahren eine Eliminationsdiät durchführten, ebenfalls tolerant waren [26].

Bei den erfolgversprechenden Ergebnissen zur OIT bei Kuhmilch- und Hühnereiallergikern entschlossen sich mehrere Gruppen zeitgleich, auch bei Hochrisiko-Kindern wie den **erdnuss-allergischen Kindern** eine **orale Immuntherapie** durchzuführen. Diese Patientengruppe würde auch schon von einer reinen Desensibilisierung ohne komplette Toleranzinduktion profitieren, so dass sie vor Reaktionen auf Spuren des Allergens geschützt wären. In einer ersten, offenen, nicht kontrollierten Pilotstudie konnten wir an 23 erdnuss-allergischen Kindern (Alter im Median: 5,6 Jahre, erdnuss-spezifisches IgE im Median: 96 kU/l) zeigen, dass eine Desensibilisierung mittels Erdnuss-OIT bei einem Teil der Kinder durchgeführt werden konnte, so dass die Kinder schließlich täglich eine Erdnuss ohne Probleme zu sich nehmen konnten (entspricht ca. 500 mg Erdnuss bzw. 125 mg Erdnussprotein) und somit vor allergischen Symptomen nach akzidenteller Ingestion von Spuren von diesem Allergen geschützt waren [10, 17].

Zur Diagnosesicherung und Bestimmung der Ausgangs-/Reaktionsschwelle erhielten alle Kinder am Anfang eine orale Provokation. Danach wurde zunächst über sieben Tage eine orale Rush-Immuntherapie mit gerösteter Erdnuss begonnen, wo-

runter die meisten Kinder nicht die Zieldosis (500 mg Erdnuss) erreichten. Somit schloss sich bei ihnen ein langsames Steigerungsprotokoll an, in dem sie ihre individuelle tolerierte Erdnussmenge täglich zu Hause unter Kontrolle der Eltern einnahmen und alle 14 Tage unter ärztlicher Aufsicht die nächsthöhere Steigerungs-dosis erhielten. Von den ursprünglich 23 Patienten tolerierten letztendlich 14 Patienten (Wirksamkeit der OIT: 61%) nach ca. sieben Monaten eine tägliche Erdnussdosis von mindestens 500 mg. Ein weiterer Patient tolerierte mit 200 mg nur eine kleinere tägliche Menge Erdnuss („Partial responder“: 4%). Drei Patienten konnten aus persönlichen Gründen nicht auf eine ausreichende Menge Erdnuss gesteigert werden. Bei vier Patienten wurde die orale Immuntherapie wegen wiederholter Nebenwirkungen beendet (17% Therapieversager). Alle 14 Patienten, die die Zieldosis erreichten, beendeten auch die Studie, in dem sie zunächst 500 mg Erdnuss über acht Wochen täglich stabil zu sich nahmen. Danach erfolgte eine zweiwöchige Allergen-karenzphase mit anschließender oraler Erdnuss-Provokation. Die Reaktionsschwelle bei oraler Provokation war bei allen 14 Kindern signifikant von 190 mg im Median vor Therapie (ca. 1/3 Erdnuss) auf 1.000 mg Erdnuss (ca. zwei Erdnüsse) nach OIT angehoben. Drei Patienten hatten sogar die Höchstmenge von 4.000 mg Erdnuss (ca. acht Erdnüsse) vertragen. Somit scheint bei diesen Patienten eine komplette klinische Toleranz induziert worden zu sein. Ob diese Toleranzinduktion OIT-spezifisch ist oder eine Spontan-Toleranzinduktion bei den Kindern darstellt, ist ohne Kontrollgruppe schwer zu sagen. Drei Patienten haben bei der letzten Provokation weniger als ihre protektive Erhaltungsdosis von 500 mg Erdnuss toleriert. Somit scheint bei diesen Patienten eine zweiwöchige Pause der OIT die schon etablierte klinische Verträglichkeit zu durchbrechen, was auf einen reinen Desensibilisierungs-Effekt ohne komplette Toleranzinduktion hinweist.

Zeitgleich konnte eine amerikanische Gruppe ähnliche Ergebnisse zeigen [27]: Von 39 erdnuss-sensibilisierten Kindern

(Alter im Median: 4,8 Jahre, erdnuss-spezifisches IgE im Median: 85 kU/l) erreichten 29 Kinder nach Erdnuss-OIT die Zieldosis von ca. zwei Erdnüssen (Wirksamkeit der OIT: 74%). Sechs Patienten beendeten die Studie aus persönlichen Gründen nicht. Bei vier Patienten musste die Therapie vorzeitig wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden (10% Therapieversager). Die Patienten wurden am Anfang der Therapie nicht oral provoziert. Somit kann die Reaktionsschwelle nicht direkt verglichen werden. Trotzdem konnte die Gruppe zeigen, dass von den 29 Patienten, die die OIT erfolgreich beendeten, 27 provoziert wurden, die dann im Median ca. 16 Erdnüsse vertrugen. Die gleiche Gruppe publizierte erst kürzlich Daten von einer placebo-kontrollierten Studie mit 28 erdnuss-allergischen Kindern [28]. Leider wurde bei den Kindern auch in dieser Studie keine Reaktionsschwelle vor Start der OIT bestimmt. Dennoch konnten die Autoren zeigen, dass von 19 Patienten, die die Verum-Erdnuss-OIT erhielten, 16 nach OIT jeweils ca. kumulativ 40 Erdnüsse unter Provokation ohne Probleme essen konnten, während neun von neun Patienten der Placebo-Gruppe am Ende im Median nur ca. zwei Erdnüsse vertrugen. (Wirksamkeit der OIT: 84%). Drei von den 19 Patienten, die die Verum-OIT durchführten, beendeten die Studie wegen wiederholter Nebenwirkung nicht (16% Therapieversager). Auch eine Gruppe aus Cambridge konnte die Wirksamkeit der OIT in einer nicht-kontrollierten Studie bestätigen [29]. 22 Kindern mit Erdnussallergie, die allerdings eine niedrigere spezifische Sensibilisierung (Erdnuss-IgE im Median 30 kU/l) aufwiesen als die Kinder unserer eigenen Studie oder auch die der amerikanischen Studien, wurden therapiert. Die Gruppe konnte bei 19 Kindern, die die OIT erfolgreich abgeschlossen hatten (Wirksamkeit der OIT: 86%), zeigen, dass die Reaktionsschwelle von im Median 1/20 Erdnuss auf ca. 50 Erdnüsse um ein 1000-faches angehoben werden konnte.

Es stellt sich die Frage, welche Mechanismen für die OIT-Wirkung verantwortlich sind. Findet eine Immunmodulation

statt? Wenn ja, welche? Könnte dies ein Hinweis dafür sein, dass eventuell eine langfristige Toleranzinduktion bei den Patienten durch OIT ausgelöst wird, wenn man die OIT-Therapie nur lang genug fortsetzt? Sind es die gleichen Vorgänge wie bei der systemischen Immuntherapie? So würde man die Induktion von regulatorischen T-Zellen erwarten, die allergenspezifisch IL-10 produzieren, oder eventuell eine Ausbildung von allergen-spezifischen Th1-Zellen. Unsere Daten aus der Pilotstudie zeigen eher, dass eine klonale Anergie der spezifischen T-Zellen durch die OIT erzeugt wird [10, 30]. Bei den 14 Patienten, die die OIT abgeschlossen hatten, wurde die Zytokinproduktion von in vitro mit Erdnuss-extrakt stimulierten, peripheren, mononukleären Zellen vor und nach erfolgter OIT gemessen. Es zeigte sich bei allen Patienten eine signifikante allergen-spezifische Reduktion der IL-2-, IL-4- und IL-5-Produktion im Vergleich zu der Produktion vor Therapie. Die Produktion weiterer Zytokine wie IFN- γ , TNF- α und IL-10 war sowohl vor als auch nach OIT nur sehr gering messbar.

Alle diese Daten zur Wirksamkeit und zum Nachweis von immunmodulatorischen Vorgängen der OIT sehen sehr erfolgversprechend aus und bewirken auch ein starkes mediales Interesse. Es darf aber nie das Risiko dieser Art Therapie unterschätzt werden. So waren und sind sowohl Eltern als auch Kinder in unseren OIT-Studien ausführlich in der Handhabung ihrer Notfallmedikamente geschult. Es stand und steht den Familien eine telefonische 24-Stunden-Hotline zur Verfügung, um eventuelle **Nebenwirkungen** sofort ärztlich einschätzen und Rat geben zu lassen. So traten z. B. in unserer Pilotstudie zur Erdnuss-OIT in 160 Fällen von insgesamt 6.137 verabreichten OIT-Gaben (2,6%) objektive, milde bis moderate Nebenwirkungen auf [10]. Der häufigste Augmentationsfaktor für das Auftreten von allergischen Nebenwirkungen nach OIT-Gabe waren virale oder bakterielle Infekte. So kam es in unserer Studie auch in 1,3 Prozent aller verabreichten Erdnuss-OIT-Gaben zu respiratorischen Symptomen wie Giemen, Atemnot und

Husten, die sich unter Inhalation von Beta-2-Sympathikomimetika schnell besserten. Seltener traten andere allergische Reaktionen wie Urtikaria, Quincke-Ödem, Flush, Verschlechterung der atopischen Dermatitis, Heuschnupfensymptomatik, Heiserkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Kein Patient benötigte eine Adrenalin-Injektion. Sowohl die Häufigkeit als auch das Spektrum der Nebenwirkungen in unserer Studie sind vergleichbar mit allen anderen Studien zur OIT [25, 27–29].

Alle hier vorgestellten Studien haben bislang nur Pilotstudien-Charakter mit kleinen Patientenzahlen und meist ohne Placebo-Kontrollgruppe. Somit ist es noch zu früh, diese Therapievariante in die Praxis zu überführen. Um die Wirksamkeit, aber auch die Nebenwirkungsrate und die

Langzeiteffekte all dieser neuen Behandlungskonzepte genauer zu untersuchen, müssen multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden. Erst dann kann das Nutzen-/Risiko-Verhältnis der neuen Therapien besser eingeschätzt werden. Bis auf weiteres gelten daher die alten, herkömmlichen Empfehlungen, dass Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie das Allergen meiden müssen (siehe auch den Artikel Niggemann/Ziegert in dieser Ausgabe). Im Fall einer ausgeprägten Nahrungsmittelallergie wie der Erdnussallergie muss dies auch besonders strikt eingehalten werden. Dazu ist eine Schulung durch eine dafür speziell ausgebildete Ernährungsfachkraft nötig und sollte jedem Erdnussallergiker angeboten werden. Außerdem

sollten gefährdete Patienten wie die Erdnussallergiker immer ein Notfallset mit Adrenalin-Autoinjektor mit sich führen und in dessen Handhabung eingewiesen sein. Dies umfasst auch eine genaue Anweisung für die Patienten und ihre Eltern, bei welchen Symptomen die Patienten diese Notfallmedikamente erhalten sollten. Hierfür kann der Anaphylaxie-Pass, der von pina (www.pina-infoline.de) unter Mitarbeit der GPA, DGAKI, ÄDA und DAAB entwickelt wurde, verwendet werden.

*Dr. med. Katharina Blümchen
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
Charité- Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
e-mail: nina.bluemchen@charite.de*

Literatur

- [1] Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T et al.: Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004 Oct; 34 (10): 1534–41.
- [2] Wood RA: The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003 Jun; 111 (6 Pt 3): 1631–7.
- [3] Venter C, Hasan Arshad S, Grundy J, Pereira B, Bernie Clayton C, Voigt K et al.: Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK. *Allergy* 2010 Jan; 65 (1): 103–8.
- [4] Weiner HL: Oral tolerance, an active immunologic process mediated by multiple mechanisms. *J Clin Invest* 2000 Oct; 106 (8): 935–7.
- [5] Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW: Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar; 127 (3): 576–84; quiz 85–6.
- [6] Bischoff S, Crowe SE: Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005 Apr; 128 (4): 1089–113.
- [7] Ventura MT, Polimeno L, Amoruso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M et al.: Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis* 2006 Oct; 38 (10): 732–6.
- [8] Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, Pittman N, Sampson HA: Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Apr; 109 (4): 707–13.
- [9] Turcanu V, Maleki SJ, Lack G: Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest* 2003 Apr; 111 (7): 1065–72.
- [10] Blümchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LC et al.: Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jul; 126 (1): 83–91 e1.
- [11] Cochrane S, Beyer K, Clausen M, Wjst M, Hiller R, Nicoletti C et al.: Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 2009 Sep; 64 (9): 1246–55.
- [12] Muche-Borowski C KM, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T et al.: S3-Leitlinie Allergieprävention – Update 2009. *Allergo J* 2009; 18: 332–41.
- [13] Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR et al.: Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Nov; 122 (5): 984–91.
- [14] Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN et al.: Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Oct; 126 (4): 807–13.
- [15] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J: Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003 Mar 13; 348 (11): 977–85.
- [16] Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA: Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar; 127 (3): 558–73; quiz 74–5.
- [17] Blümchen K, Beyer K: Nahrungsmittelallergien bei Kindern: Bewährte und innovative Behandlungskonzepte. *Kinder- und Jugendmedizin* 2011; 11 (4): 181–186.
- [18] Hepworth MR, Hamelmann E, Lucius R, Hartmann S: Looking into the future of Trichuris suis therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Mar; 125 (3): 767–8; author reply 8–9.
- [19] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH et al.: Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003 Mar 13; 348 (11): 986–93.
- [20] Kattan JD, Srivastava KD, Zou ZM, Goldfarb J, Sampson HA, Li X: Pharmacological and immunological effects of individual herbs in the food allergy herbal formula-2 (FAHF-2) on peanut allergy. *Phytotherapy research* 2008; 22: 651–9.
- [21] Wang J PS, Yang N, Ko J, Lee J, Noone S, Sampson HA, Li X: Safety, tolerability, and immunological effects of a food allergy herbal formula in food allergic individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation, phase 1 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 75–84.
- [22] Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A: Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 977–83.
- [23] Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY: Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992 Aug; 90 (2): 256–62.
- [24] Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D: Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Jun; 99 (6 Pt 1): 744–51.
- [25] Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Dec; 122 (6): 1154–60.
- [26] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewé F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K: Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007 Nov; 62 (11): 1261–9.
- [27] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M et al.: Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Aug; 124 (2): 292–300, e1–97.
- [28] Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P et al.: A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar; 127 (3): 654–60.
- [29] Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P: Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy* 2011 Mar 18.
- [30] Blümchen K: Orale Immuntherapie bei ausgeprägter Nahrungsmittelallergie. *Spitzenforschung in der Allergologie. Alpha Informationsges. mbH Lampertheim* 2011: 14–21

Ernährungsberatung durch Ärzte bei kindlichen Nahrungsmittelallergien – Möglichkeiten und Grenzen

Bodo Niggemann, Mandy Ziegert, Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, DRK-Kliniken Berlin-Westend

Einleitung

Nahrungsmittelallergien sind ein häufiges Krankheitsbild im frühen Kindesalter und gehen meist mit einem Atopischen Ekzem einher. Die Diagnostik umfasst den Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung durch die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum oder per Haut-Prick-Test. In der Regel bringt aber erst eine orale Provokationstestung endgültige Klarheit [8]. Therapeutisch steht eine entsprechende Eliminationsdiät im Vordergrund, deren Empfehlung jedoch verantwortungsvoll ausgesprochen werden muss, um die Kinder nicht unnötig einzuschränken und Mangelzustände zu vermeiden (Tab. 1). Bei einigen Nahrungsmitteln (v. a. bei Kuhmilch) sind therapeutische Ersatzdiäten notwendig, die ebenfalls eine Reihe von Forderungen erfüllen sollten (Tab. 2).

Während die Indikation zu Eliminations- und Ersatzdiäten ärztlich gestellt wird, sind allergologisch versierte und erfahrene Ernährungsfachkräfte unerlässlich, diese unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien umzusetzen. Im Idealfall wird dies in enger Zusammenarbeit beider Fachgruppen erfolgen. Der allergologisch erfahrene und in Bezug auf Nahrungsmittelallergien engagierte Kinderarzt kann jedoch einige Aspekte mit den Familien erläutern. Ziel dieses Artikels soll es sein, im Folgenden die Möglichkeiten und Grenzen einer solchen ärztlichen Beratung aufzuzeigen.

Ernährungs-Empfehlungen

Die Grundlage jeder Ernährungstherapie ist neben einer ausführlichen Ernährungsanamnese und einer eindeutigen

Diagnostik die Ernährungs-Pyramide. Genauere Informationen zu Verzehrsmengen- und Altersempfehlungen werden sowohl vom Forschungsinstitut für Kinderernährung in Dortmund (FKE) als auch der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) herausgegeben.

Eine kompetente Ernährungsberaterin bespricht mit den Eltern eines von Nahrungsmittelallergie betroffenen Kindes individuell den aktuellen Ernährungsplan und die jeweiligen Vorlieben und Abneigungen als auch die Umsetzung in den Alltag mit der entsprechenden Koch- und Küchentechnik (alternative Rezepte und Lebensmittel). Wie häufig eine entsprechende Ernährungsberatung durchgeführt wird, hängt z. B. vom Umfang der Diät, von Änderungen im Essverhalten des Kindes oder auch der Erfahrung der Eltern ab.

Risiken von Eliminations- oder Ersatzdiäten

Ursache	Folge
Kalorisch nicht ausreichend	Gedeihstörungen
Ernährungsphysiologisch nicht adäquat	Mangelzustände (z.B. Kalzium)
Allergologisch potent	Neue Sensibilisierungen/Allergien
Klinisch nicht indiziert	Unnötige Einschränkungen
Psychologisch beeinträchtigend	Ängste

Tab. 1

Forderungen an therapeutische Ersatzdiäten

Forderung	Begründung
Effektiv	Symptome beseitigen oder lindern
Sicher	Ernährungsphysiologisch adäquat
Überraschungsfrei	Vermeidung von akzidentellen Kontakten
Praktikabel	Alltagstauglichkeit, Zubereitung rasch und leicht
Leicht zu befolgen	Compliance gewährleistet
So kurz wie möglich	Dürfen nicht länger als die Allergie dauern

Tab. 2

Alimentäre Allergieprävention

In der aktuellen Leitlinie Allergieprävention [7], die für Allergie-Hochrisiko-Kinder [3] gilt, wird ein ausschließliches Stillen aus Allergie-Präventionsgründen bis zum vollendeten vierten Lebensmonat empfohlen. Da außer allergologischen Gründen auch andere Argumente für das Stillen ins Feld geführt werden können, kann sich die Mutter auch für ein längeres Stillen entscheiden. Nach dem Alter von vier bis sechs Monaten sollte ein bis dahin gesunder Risiko-Säugling den normalen Ernährungsaufbauplan des ersten Lebensjahres übernehmen. Zu diesem Zeitpunkt bereits einer Nahrungsmittelallergie verdächtige Säuglinge werden einer entsprechenden allergologischen Diagnostik und gegebenenfalls einer Ernährungstherapie unterzogen.

Neu in der Leitlinie ist, dass die Rolle einer frühen Fütterung von Fisch mit anderen Augen betrachtet wird. Dabei wird das mögliche Risiko einer Sensibilisierung und Allergisierung gegen Fisch durch die im Fisch enthaltenen „allergiepräventiven“ Fettsäuren abgewogen. Nach heutigem Wissen überwiegt dabei der Nutzen.

Entgegen der Empfehlung einer völligen Freigabe aller Nahrungsmittel nach dem vollendeten vierten Lebensmonat sehen die Autoren für die hochpotenten Nahrungsmittel Erdnüsse und Baumnüsse noch so viele ungeklärte Aspekte, dass diese im ersten Lebensjahr nicht gefüttert werden sollten. Selbstverständlich sollte sein, dass Erdnüsse und Baumnüsse wegen der möglichen Aspirationsgefahr bis zu dritten Geburtstag nur als Mus oder Butter und nicht als ganze Nüsse oder Nussstückchen verabreicht werden sollten.

Ernährungsaufbauplan im ersten Lebensjahr

Solange keine Allergie gegen die einzelnen Nahrungsmittel besteht, wird Beikost nach dem vierten bis sechsten Lebensmonat schrittweise eingeführt, wobei mit Karotte begonnen wird. Der häufige Rat von Hebammen, Karotte durch

Pastinake zu ersetzen, entbehrt jeder gesicherten Grundlage. Eine Woche später wird Kartoffel und eine weitere Woche später Fleisch addiert. Einen Monat nach Beginn der Einführung der Mittagsmahlzeit kann die Abendmahlzeit durch einen Milch-Getreide-Brei ersetzt werden. Einen weiteren Monat später kann nachmittags ein Obst-Getreide-Brei verabreicht werden. Wiederum einen Monat später wird die Morgenmahlzeit durch einen Milch-Getreide-Brei ersetzt. Im Anschluss erfolgt schrittweise die Erweiterung der Lebensmittelauswahl durch weitere Sorten von Gemüse, Fleisch, Obst und Getreide.

Bei nahrungsmittelallergischen Kindern müssen Alltagssituationen im Hinblick auf eine Diät gemeinsam überlegt und besprochen werden. Dabei spielen neben allergischen und ernährungsphysiologischen Aspekten Fragen der Umsetzbarkeit eine Rolle. Was möglich ist und was nicht, wird im Rahmen einer Diätberatung mit praktischen Beispielen individuell besprochen.

Ernährungsempfehlungen für die stillende Mutter

Die stillende Mutter eines Kindes mit Nahrungsmittelallergie sollte in Bezug auf die Gefahren eines Verzichtes von Nahrungsmitteln durch die Mutter (z. B. Kuhmilch) aufgeklärt werden. In seltenen Fällen mag es ratsam sein, ein baldiges Abstillen zu befürworten, um die Mutter (und nachfolgend auch das Kind) nicht durch eine zu einseitige Ernährung zu gefährden. Pauschale Diättempfehlungen darf es während des Stillens eines allergiekranken Kindes nicht geben; wenn eine Diätfrage ansteht, dann sollte die Aktualität für das gestillte Kind durch kurzzeitige Auslass- und Expositionsversuche der Mutter reproduzierbar getestet werden. Eine längere Diät der Mutter darf nur in Absprache mit dem erfahrenen Arzt und unter Anleitung einer Ernährungsfachkraft erfolgen.

Die Rolle von Fleisch

Im Gegensatz zu Erwachsenen sollte ein Kleinkind nicht vegetarisch oder gar vegan ernährt werden. Drei- bis vier Mal

pro Woche sollte Fleisch (z. B. als Putenfleisch oder Rindfleisch) gefüttert werden, um dem wachsenden Kleinkind Eisen in ausreichender Menge zuzuführen. Fleisch stellt dabei den besten bioverfügbaren Eisenlieferant dar.

Risikosituationen

Typische Risikosituationen für Kinder mit Nahrungsmittelallergie stellen Besuche von Restaurants, Kindertagesstätten oder Kantinen sowie vorgefertigte Mahlzeiten oder abgepacktes Essen dar. In der Regel weiß nur der Koch selber über die Zutaten sicher Bescheid; Kellner neigen dazu, nicht gesicherte Behauptungen zu äußern. Daneben können Familienmitglieder eine Gefährdung bedeuten, wenn z. B. gedacht wird, „ein kleines bisschen kann doch nicht schaden“. Schließlich können Risikosituationen durch Großpackungen entstehen, bei denen auf den kleinen einzelnen Packungen eine Deklaration gesetzlich nicht erforderlich ist.

Nahrungsmittelallergie versus irritative Nahrungsmittel

Eltern von Kindern mit Symptomen auf Nahrungsmittel fällt es oft schwer, zwischen IgE-vermittelten Soforttyp-Reaktionen (z. B. Urtikaria oder Asthma im engen zeitlichen Zusammenhang mit dem Genuss von Kuhmilch, Hühnerei oder Erdnuss) und irritativen Nahrungsmitteln (z. B. Aufflammen von Ekzemarealen oder periorale Rötung nach Zitrusfrüchten, Tomate oder Paprika) zu unterscheiden [1]. Diese Differenzierung kann aber im Hinblick auf die Striktheit des Meidens oder Einordnung der möglichen Gefährdung wichtig sein.

Eliminationskriterien

Generell gesagt gibt es keinen Anhalt, dass die Elimination des entsprechenden Nahrungsmittels einen Einfluss auf die Prognose einer Nahrungsmittelallergie hat. Ein strenges Meiden scheint nicht besser zu sein oder zu einer verkürzten Dauer des natürlichen Verlaufes der Allergie zu führen als ein Essen der

vertragenen Form des Nahrungsmittels (z. B. gekochte Karotte bei pollen-assoziiertes Nahrungsmittelallergie auf früh blühende Baumpollen).

Wenn man überlegt, ob Nahrungsmittel eliminiert werden sollen, spielen drei Aspekte eine Rolle:

1. die ernährungsphysiologische Bedeutung des Nahrungsmittels (z. B. Kuhmilch beim wachsenden Kleinkind),
2. die Wahrscheinlichkeit einer Exposition (z. B. Hühnerei, das in sehr vielen Nahrungsmitteln enthalten ist) und
3. die Gefährlichkeit des Nahrungsmittels (z. B. Erdnüsse oder Baumnüsse, die häufiger zu schweren Reaktionen führen können).

Kuhmilch – wann, in welcher Form?

Pasteurisierte Frischmilch darf bei Gesunden ab dem ersten Lebensjahr direkt als Getränk angeboten werden. Hingegen darf Frischmilch im Milch-Getreide-Brei in begrenzter Menge von 200 ml pro Tag schon ab ca. dem sechsten Lebensmonat gefüttert werden. Diese Mengenbegrenzung liegt im Wesentlichen an dem ansonsten zu hohen Proteingehalt (ca. zwei- bis dreimal so hoch wie der in der Frauenmilch oder Säuglingsmilch).

Bei kuhmilchallergischen Kindern wird eine extensiv hydrolysierte Formula (eHF) auf Kuhmilchbasis oder eine Aminosäuren-Formula (AAF) gewählt. Eine partiell hydrolysierte Formula (pHF) ist – auch wenn manche der Kinder diese vertragen – nicht die erste Wahl. Ungünstig im Säuglings- und Kleinkindesalter sind H-Milch und Sterilmilch, weil durch das hohe Erhitzen die Vitamine nicht mehr vollständig erhalten sind.

Bei Kindern jenseits des ersten Lebensjahres kommt bei nachgewiesener Kuhmilchallergie alternativ Soja als hochwertige pflanzliche Proteinquelle auch aufgrund des guten Geschmacks und des günstigen Preises in Betracht. Dabei ist zu bedenken, dass einige Kinder auch auf Soja reagieren oder sich neu sensibilisieren können [4]. Unterhalb des ersten Lebensjahres wird Soja aufgrund des Gehaltes von Phytosterolen nicht empfohlen. Falls Soja nicht vertragen wird, kann

in diesem Alter auch auf Haferdrink oder Reisdrink plus Kalzium zurückgegriffen werden. In jedem Fall sollte auf eine Kalziumanreicherung geachtet werden. Die Gesamtmenge von Milch und Milchprodukten (Yoghurt, Käse usw.) sollte bei Kindern zwischen dem ersten Lebensjahr und dem Schulalter ca. 300 bis 350 ml pro Tag betragen.

Proteinquellen von anderen Tierspezies (z. B. Ziege oder Schaf) sind aufgrund ihrer hohen Kreuzreaktivität mit Kuhmilch oder aufgrund der ungünstigeren ernährungsphysiologischen Zusammensetzung (z. B. Pferd) nicht zu empfehlen.

Kalzium als kritischer Nährstoff

Ein wachsendes Kind benötigt eine ausreichende Menge an Kalzium, die sich an der Konzentration des Kalziums im Serum allein nicht ablesen lässt, da der Organismus die Kalziumkonzentration bei ungenügender Zufuhr zu Lasten des Knochens lange konstant hält. Möglichkeiten der Zufuhr ergeben sich durch die Verabreichung kalzium-angereicherter Milchen bzw. Drinks, durch die Wahl kalziumreicher Mineralwässer (sehr starke Unterschiede zwischen 30 mg/l und 500 mg/l) sowie durch eine direkte Kalzium-Substitution in Brausetablettenform. Mit Hilfe eines über fünf bis sieben Tage geführten Ernährungsprotokolls kann die Ernährungsfachkraft eine Differenz zwischen den altersentsprechenden Erfordernissen und der bisher durchschnittlich verabreichten Menge berechnen und die zusätzlich benötigte Menge nennen. Dies spielt v. a. eine Rolle bei einem älteren Säugling, bei dem sich bis zum Kleinkindalter der Kalziumbedarf innerhalb eines Jahres von 200 auf 600 mg/Tag verdreifacht.

Möglichkeiten der Geschmacksverbesserung

Da die Kuhmilch-Ersatznahrungen eHF und AAF von älteren Säuglingen und Kleinkindern mit Kuhmilchallergie wegen des bitteren Geschmacks abgelehnt werden, müssen Möglichkeiten der Geschmacksverbesserung gesucht wer-

den. Dazu gehören z. B. das Zugabe von Banane oder Kakao in die Flasche oder das Untermischen in einen Brei. Weiterhin kann man durch einen langsamen Übergang mit schrittweisem Zumischen der neuen Nahrung die Akzeptanz erhöhen. Eventuell kann die neue Nahrung zunächst in verdünnter Form begonnen und dann die Konzentration schrittweise gesteigert werden.

Getreide

Vielen Familien ist nicht klar, dass Dinkel die Urform des Weizens darstellt und eine nahezu 100-prozentige Kreuzreaktivität gegeben ist. Umgekehrt kann ein Kind, das Dinkel verträgt, höchstwahrscheinlich keine Weizenallergie besitzen.

Bei nachgewiesener Weizenallergie können andere Getreide getestet werden, da diese nur sehr selten zu einer klinisch relevanten Allergie führen und nur eine geringe Kreuzreaktivität zu Weizen gegeben ist. Daher können oft Hafer und Roggen kontrolliert vorsichtig und titriert in die Ernährung eingeführt werden.

Bei Reaktionen z. B. auf Körnerbrötchen, aber nicht auf andere weizenhaltige Produkte, sollte daran gedacht werden, dass eventuell Erdnüsse oder Sesam für eine Reaktion verantwortlich sein könnten.

Kreuzallergien kurz gefasst

Wie schon erwähnt, ist die Kreuzallergie zwischen Weizen und Dinkel extrem hoch (nahezu 100%), ebenso zwischen der Milch von Kuh, Ziege und Schaf (ca. 80%) [Sicherer 2001]. Eine Kreuzallergie zwischen verschiedenen Fischen ist teilweise gegeben, leider nicht vorherzusagen und bedarf bei Wunsch des Genusses immer einer Provokationstestung. Erdnüsse und Baumnüsse weisen eine teilweise Kreuzallergie von etwa 25% auf. Da die Kinder (aber z. B. auch Großeltern und Kita-Mitarbeiter) in einer Differenzierung verschiedener „Nüsse“ überfordert sein dürften und sie generell lernen sollen, alle „nussigen“ Nahrungsmittel zu erkennen und sofort wieder auszuspucken, ist es im täglichen Leben meist sinnvoll

und angezeigt, eine prinzipielle baumnuss- und erdnussfreie Diät zu empfehlen – auch wenn z. B. Mandeln eigentlich vertragen werden.

Keine nennenswerten oder nur selten klinisch relevante Kreuzallergie besteht zwischen Hühnerei und Hühnerfleisch oder zwischen Kuhmilch und Rindfleisch.

Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergien

Aufgrund ihrer hohen Hitzeelastizität werden pollen-assoziierte Nahrungsmittel wie Apfel, Karotte oder Haselnüsse in verarbeiteter Form (z. B. gekocht oder in Kuchen) meist vertragen, während die rohe Form zu Symptomen führt. Erfreulicherweise treten Symptome meist als „Orales Allergiesyndrom“ im Mund, Rachen oder an den Lippen auf und im Kindesalter nur selten als systemische, generalisierte Form.

Ein Meiden dieser Nahrungsmittel kann daher in der Regel nach individuellem Leidensdruck erfolgen und sollte keinesfalls automatisch nach entsprechenden Listen empfohlen werden. Ein Einfluss auf die Prognose ist durch ein Essen vertragerer Nahrungsmittel nicht gegeben.

Verarbeitete Nahrungsmittel

Ähnliches wie bei den pollen-assoziierten Nahrungsmitteln gilt auch im Falle einer Kuhmilch- oder Hühnereiallergie: Werden diese Nahrungsmittel in gekochter oder gebackener Form vertragen, können sie in dieser Form auch verabreicht werden, was das Leben der Familien oft erleichtert [6, 9]; ein Einfluss auf die Prognose ist damit nicht verbunden. Das Vertragen eines Nahrungsmittels in verarbeiteter Form ist besonders häufig im Rahmen einer schrittweisen Toleranzentwicklung nach Nahrungsmittelallergie zu beobachten. Auf der anderen Seite muss beachtet werden, dass es bei gleichzeitigem Einfluss von Augmentationsfaktoren (z. B. Infektionen, Verabreichung von nicht-steroidalen Antiphlogistika oder körperlicher Belastung) zu Reaktionen kommen kann, die allein bei Genuss der Nahrungsmittel nicht beobachtet werden.

Sensibilisierung ohne klinische Relevanz

Säuglinge und Kinder, die provokationsnegativ sind und das Nahrungsmittel vertragen, aber eine Sensibilisierung auf das entsprechende Nahrungsmittel aufweisen, sollten nach heutigem Wissen das Nahrungsmittel eher regelmäßig verzehren [2]. Dies mag insbesondere für potenziell gefährliche Nahrungsmittel (z. B. Erdnüsse, Baumnüsse oder Samen) wichtig sein. In welchen Abständen und mit welchen Mengen dies jedoch umgesetzt werden sollte, ist noch völlig unklar; möglicherweise ist eine zweimal wöchentliche Gabe einer durchschnittlichen Verzehrportion sinnvoll.

Getränke

Die Zufuhr von Getränken in Form von Fruchtsäften kann irritative Effekte auf ein Atopisches Ekzem haben und ist zur Flüssigkeitsversorgung eher ungeeignet. Getränke sollten vorwiegend energiefrei bzw. energiearm sein, z. B. Wasser, ungesüßter Tee oder säurearme und stark verdünnte Fruchtschorlen [8]. Generell ist der Verzehr von Obst bezüglich der Wirkung auf die Sättigung und der Energiebilanz dem Verzehr von Fruchtsäften vorzuziehen. Deshalb gilt die Empfehlung, Fruchtsäfte auf eine ungefähre Tagesmenge von ca. 200 ml pro Tag zu begrenzen. Darüber hinaus dient eine solche Begrenzung auch dem Schutz der Zähne und der Vorbeugung von Karies.

Grenzen der ärztlichen Beratung

Generell sollte der Arzt die Einschätzung der ernährungsphysiologischen Ausgewogenheit einer therapeutischen Diät einer allergologisch erfahrenen Ernährungsfachkraft überlassen. Nur diese kann mit ihrer Expertise zum Beispiel unter Zuhilfenahme eines Fünf- bis Sieben-Tage-Ernährungsprotokolls die ernährungsphysiologische Ausgewogenheit altersentsprechend prüfen und gegebenenfalls korrigieren.

In einer harmonischen Zusammenarbeit zwischen Arzt und Ernährungsfachkraft kann ein Optimum an Ernährung gewählt werden, um einerseits das unbeeinträchtigte Gedeihen der Kinder zu gewährleisten und andererseits unnötige Einschränkungen zu verhindern.

Web-Adressen

Arbeitskreis Diätetik in der Allergologie: www.ak-dida.de
Deutscher Allergie- und Asthmabund: www.daab.de
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie: www.gpaev.de

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Bodo Niggemann
Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Hedwig-von-Rittberg-Zentrum, DRK-Kliniken Berlin-Westend
Spandauer Damm 130, 14050 Berlin
E-Mail: b.niggemann@drk-kliniken-berlin.de

Literatur

- [1] Brockow K, Hautmann C, Fötisch K, Rakoski J, Borelli S, Vieths S, Ring J: Orange-induced skin lesions in patients with atopic eczema: Evidence for a non-IgE-mediated mechanism. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 44–48.
- [2] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA: Peanut allergy: Recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1195–1201.
- [3] Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, Bresson JL, Hernell O, Lafeber H, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Weaver L, Heymans H, Strobel S, Vandenaspl Y: Dietary products used in infants for

treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80–84.

[4] Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E: Allergy to soy formula and to extensively hydrolysed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002; 140: 219–224.

[5] Konsensuspapier „Empfehlungen zum Verzehr zuckerhaltiger Getränke durch Kinder und Jugendliche“. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156: 484–487.

[6] Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A: Immunologic

changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 977–983.

[7] Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T et al.: S3-Leitlinie Allergieprävention – Update 2009. *Allergo J* 2009; 18: 332–341.

[8] Niggemann B, Ahrens P, Beyer K, Eberle P, Eigenmann P, Friedrichs F, Gröbl A, Huttegger I, Lange L, Meis-

ter J, Mischo B, Scheewe S, Seidenberg J, Szczepanski R: Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter. *Pädiatrische Allergologie* 2009; 12 (Sonderheft): 1–8.

[9] Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich, N Sampson HA: Tolerance to ex-

tensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 342–347.

[10] Sicherer SH: Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881–890.

Die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA im Porträt

Die WAG Nahrungsmittelallergie

Die wissenschaftliche Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie konstituierte sich am 23. März 2007 in München. Damals waren drei Kollegen anwesend, inzwischen ist die WAG auf 22 Mitglieder angewachsen.

Die WAG Nahrungsmittelallergie hat sich übergeordnet zum Ziel gesetzt, die Aktivitäten einzelner Ärzte, Gruppen oder Kliniken auf dem Gebiet von Nahrungsmittelallergien zusammenzuführen, Standards zur Diagnostik und Therapie zu entwickeln, das Gebiet innerhalb der anderen allergologischen und pädiatrischen Gesellschaften zu vertreten sowie wissenschaftliche Arbeit auf diesem Gebiet zu fördern oder selbst durchzuführen.

Die bisherigen Aktivitäten:

- Eine Umfrage unter Deutschen Kinderkliniken über die aktuelle Versorgung von oralen Provokationstestungen bei Kindern mit V.a. Nahrungsmittelallergie [*Allergo J* 2008; 17: 286–290].
- Entwicklung eines Flussschemas zum Vorgehen bei Verdacht auf Erdnussallergie [*Pädiatrische Allergologie* 2009; 2: 36–39].
- Entwicklung eines Positionspapiers zum Vorgehen bei Verdacht auf Kuh-

milchproteinallergie zusammen mit der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung sowie der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin [*Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157: 687–691].

- Entwicklung eines Manuals zur standardisierten Durchführung von oralen Provokationstestungen [*Pädiatrische Allergologie* 2009; 12 Sonderheft: 12–23].
- Herausgabe eines Sonderheftes „Nahrungsmittelallergie“ der Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie“ [*Pädiatrische Allergologie* 12, Sonderheft Nahrungsmittelallergie 2009].
- Beteiligung am Positionspapier „Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie“ der drei großen allergologischen Gesellschaften [*Allergo J* 2011; 20: 149–160].

Derzeitige Aktivitäten:

- Es wurde eine gemeinsame Datenbank entwickelt, die dezentral alle Patienten erfassen soll, die in den angeschlossenen Zentren einer oralen Nahrungsmittel-Provokation unter-

zogen wurden. Ziel ist eine standardisierte Erfassung, die es erlaubt, die Datenbanken zu vereinigen und gemeinsame Daten auszuwerten. Dies soll z. B. seltene Allergene, Therapieinterventionen und Sicherheitsaspekte betreffen.

- Neben einer gemeinsamen Datenbank entsteht eine Serumbank, die es erlaubt, auch nachträglich z. B. komponenten-basierte Diagnostik bei Patienten mit Nahrungsmittelallergien durchzuführen. Ein entsprechendes Ethik-Votum liegt vor.

Für die Zukunft sind weitere Aktivitäten geplant. Interessierte Kollegen, die sich aktiv mit Nahrungsmittelallergien beschäftigen, sind herzlich eingeladen, in der WAG mitzuarbeiten.

Die Koordinatoren der WAG Nahrungsmittelallergie :

Prof. Dr. Bodo Niggemann, Berlin
(E-Mail: b.niggemann@drk-kliniken-berlin.de)

Vertreter: Dr. Lars Lange, Bonn
(E-Mail: lars.lange@marien-hospital-bonn.de)