

Standardisierung von oralen Provokationstests bei Nahrungsmittelallergien

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des
Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (DGD)
sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

B. Niggemann, S. Erdmann, T. Fuchs, M. Henzgen, L. Jäger, J. Kleine-Tebbe, U. Lepp, M. Raitchel, I. Reese, J. Saloga, I. Vieluf, S. Vieths, T. Zuberbier, T. Werfel

Einleitung

Häufig werden Nahrungsmittel als Ursache von Krankheitserscheinungen vermutet. Die Kausalität zu beweisen, bereitet jedoch oft erhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Das ehemalige Positionspapier der DGAI [29] wurde aktualisiert und überarbeitet. Es soll zur Standardisierung der Diagnostik von IgE-vermittelten Krankheitserscheinungen auf Nahrungsmittel beitragen. Eingeschlossen sind auch nicht-IgE-vermittelte, immunologische Reaktionen, z. B. lymphozytär vermittelte [54]. Keine Berücksichtigung dagegen finden andere Reaktionsarten durch Nahrungsmittel, wie z. B. Enzymdefekte oder nicht-allergische Hypersensitivität (z. B. pseudo-allergische Reaktionen auf Nahrungsmitteladditiva und natürliche Nahrungsbestandteile wie Aromastoffe [56, 58]).

Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Bei der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie gibt es – außerhalb von oralen Provokationen – keinen einzelnen beweisenden Parameter [28, 40, 52]. Ein stufen-

weises Vorgehen unter Berücksichtigung individueller Faktoren ist sinnvoll. Die Nahrungsmittelallergie-Diagnostik unterscheidet sich prinzipiell nicht wesentlich von der Diagnostik anderer allergischer Erkrankungen (Tab. 1) [8, 4].

Diagnostische Möglichkeiten bei Nahrungsmittelallergie

- **Anamnese**
 - Durch Arzt und Ernährungsfachkraft
- **Symptom-Nahrungsmittel-Tagebuch**
- **In-vitro-Untersuchungen**
 - Spezifisches IgE (plus Gesamt-IgE)
 - Bei speziellen Fragestellungen:
 - Allergeninduzierte Mediatorfreisetzung (Histamin, Cysteinyl-Leukotriene, ECP, Methylhistamin im Urin)
 - Allergeninduzierte Lymphozytenstimulation
- **In-vivo-Untersuchungen**
 - Hauttests
 - Eliminationsdiät
 - Orale Provokationen

Tab. 1

Neben einer eindeutigen Anamnese stellt der orale Provokationstest den einzigen beweisenden Parameter der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie dar.

Die *Anamnese* stellt nach wie vor den ersten und wichtigsten Mosaikstein der Diagnostik bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie dar [6]. Mit Hilfe der Anamnese kann bereits versucht werden, Verbindungen zwischen klinischen Symptomen und der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel herzustellen sowie IgE-vermittelte Reaktionen von nicht-allergischer Hypersensitivität zu unterscheiden [45]. Wenn ein Patient z. B. berichtet, dass zweimal nach Genuss von Erdnuss innerhalb von Minuten typische Sofortsymptome (z. B. Lippenödem, generalisierte Urtikaria) auftraten und spezifisches IgE gegen Erdnuss nachgewiesen werden kann, ist eine orale Provokation nicht zwingend notwendig [57]. Wenn dagegen ein Patient (z. B. mit atopischer Dermatitis) nur den Verdacht auf eine nahrungsmittelabhängige Verschlechterung des Ekzems hat, sind Provokationstests (möglichst als DBPCFC

[55]) indiziert. In Auswertungen zu Spätreaktionen nach oraler Provokation hatte die Anamnese keine hohe diagnostische Spezifität [7, 32].

Der Stellenwert der Anamnese ist sehr hoch bei Allergien vom Soforttyp und weniger hoch bei verzögert einsetzenden allergischen Symptomen.

Symptom-Nahrungsmittel-Tagebücher, z. B. über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen geführt, geben einer allergologisch versierten Ernährungsfachkraft einen Überblick über die verabreichten Nahrungsmittel sowie über die Lebensumstände des Patienten und können so häufig bereits eine Zuordnung von Symptomen zu bestimmten Nahrungsmitteln erlauben und damit verdächtige Auslöser einengen. Eine Schwierigkeit stellen dabei versteckte und z. T. nicht deklarationspflichtige Nahrungsmittel-Bestandteile, z. B. in kommerziell gefertigter Nahrung, dar [34].

Symptom-Nahrungsmittel-Tagebücher können die Anamnese bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie ergänzen.

Zur *In-vitro-Diagnostik* von Nahrungsmittelallergien liegt ein aktuelles Positionspapier der DGAI vor [23], für die Routine sind insbesondere Bestimmungen von spezifischem IgE verfügbar. Die Aussagefähigkeit ist besonders bei den Nahrungsmitteln in Abhängigkeit vom Allergen eingeschränkt [14, 41, 48], was falsch positive und negative Testergebnisse zur Folge hat. So ließ sich bei etwa zehn Prozent aller positiven oralen Provokationen bei Säuglingen und Kleinkindern mit Atopischer Dermatitis weder ein positiver Haut-Prick-Test noch spezifisches IgE im Serum nachweisen [30]. Als Alternative zur Bestimmung von spezifischem IgE im Serum bieten sich Haut-Prick-Tests an, die mit nativen Nahrungsmitteln durchgeführt werden sollten [23].

Die Untersuchung von spezifischem IgE (nicht jedoch von spe-

zifischem IgG) beziehungsweise die Durchführung von Haut-Prick-Tests ergänzen die allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie.

Ein „neues“ diagnostisches Instrument in der Untersuchung von Nahrungsmittelallergien stellt die Epikutantestung mit nativen Nahrungsmitteln (sog. Atopy Patch Test) dar, die in mehreren Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern oral provozierte Ekzemreaktionen mit hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität anzeigte [21, 31, 41, 53]. Epikutantests mit Nahrungsmitteln stellen eine Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten dar, sollten jedoch noch in größer angelegten Studien näher untersucht werden, bevor sie in Routineuntersuchungen eingesetzt werden. Die Erfahrungen sind auf das Säuglings- und Kindesalter begrenzt und die Interpretation von Testreaktionen ist nicht immer einfach. Größere Erfahrungen liegen für die Nahrungsmittel Milch, Ei, Soja und Weizen vor. Für die beiden Letztgenannten ist es wichtig, auf die vorpublizierten Konzentrationen zu achten [41], da diese Nahrungsmittel in höheren Konzentrationen hautreizend wirken können. Neue Daten weisen darauf hin, dass für Kuhmilch und Hühnerfleisch bei positivem APT in Verbindung mit dem Nachweis von spezifischem IgE gegen Kuhmilch und Hühnerfleisch ab einer CAP-Klasse 4 orale Provokationen im Säuglings- und Kleinkindesalter vielleicht nicht notwendig sind [41]. Allerdings ist es wichtig, dass der Atopy Patch Test von trainierten Personen abgelesen wird, da irritative Reaktionen bei Kindern mit Atopischer Dermatitis nicht selten sind. Für das Erwachsenenalter liegen keine Daten vor.

Der Epikutantest mit Nahrungsmitteln (Atopy Patch Test) hat noch keinen festen Stellenwert in der Alltagsdiagnostik.

Der „Gold-Standard“ der Nahrungsmittelallergie-Diagnostik ist nach wie vor die *doppel-blind, plazebo-kontrolliert durchgeführte orale Nahrungsmittelprovokation*

(double-blind, placebo-controlled food-challenge = DBPCFC) [1, 5, 6, 25, 36, 44]. Für den Fall der oralen Provokationstestung bei Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien verweisen wir auf die Leitlinie von Henzgen et al. [20]. Mit diesem Testverfahren kann – unabhängig von subjektiven Faktoren – die klinische Aktualität von vorhandenen Sensibilisierungen oder vermeintlich beobachteten Symptomen gesichert werden. Bemerkt sei, dass die Durchführung von oralen Provokationstestungen unter DRG-Bedingungen (d. h. stationäre Kostenerstattung gemäß Diagnosen und nicht gemäß Bettenbelegung) möglicherweise nur in eingeschränktem Maße zu realisieren ist.

Der „Gold-Standard“ der Nahrungsmittelallergie-Diagnostik ist die doppel-blinde, plazebo-kontrolliert durchgeführte, orale Nahrungsmittelprovokation.

Patienten mit zweifelsfrei zuzuordnenden anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel werden in der Regel keiner Provokationstestung unterzogen [2, 24]. Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergien im Sinne eines oralen Allergiesyndroms (OAS) [37] lassen sich ebenfalls meist aufgrund der Klinik in Verbindung mit dem entsprechenden Sensibilisierungsmuster diagnostizieren und erfordern nicht zwingend orale Provokationen.

Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen in der Anamnese stellen in der Regel eine Kontraindikation für die Durchführung von oralen Provokationstests dar.

Vorgehen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie

Bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie, der sich in erster Linie durch eine hinweisende Anamnese ergibt, sollten In-vivo-Untersuchungen (z. B. Hauttests) und/oder In-vitro-Untersuchungen (z. B. spezifisches IgE im Serum) angeschlossen werden (Abb. 1) [33]. Bei unklarem Zusammenhang und nicht lebensbedroh-

lichen Reaktionen kann ein Symptom-Nahrungsmittel-Tagebuch geführt werden. Bei bedrohlichen Reaktionen ist umgehend eine weiterführende stationäre Abklärung erforderlich.

Ist eine Zuordnung der Krankheitserrscheinungen zur Aufnahme von bestimmten Nahrungsmitteln nicht möglich (z. B. bei atopischer Dermatitis, chronischer Urtikaria), wird der Patient auf eine oligo-allergene Basisdiät gesetzt. Bei Säuglingen sollte diese aus einer extensiv hydrolysierten Eiweißpräparation (oder einer Aminosäuren-Formula) bestehen, bei älteren Kindern und Erwachsenen z. B. aus den in Tab. 2 genannten seltener allergieauslösenden Nahrungsmitteln. Die einzelnen Bestandteile müssen selbstverständlich individuell festgelegt werden und sind frei kombinierbar. Dabei kann man sich an den spezifischen IgE-Antikörpern orientieren. In einigen Fällen wird man aber auch Nahrungsmittel, gegen die eine schwache Sensibilisierung besteht, im Regime belassen müssen. Auch auf hydrolysierte Eiweißpräparationen sind allergische Symptome möglich – bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen [9, 10, 35, 38, 42, 43]. Bei Erwachsenen ist (u. a. bei nicht interpretierbaren Ergebnissen) eine noch strengere oligo-allergene Basisdiät möglich, z. B. in Form einer (bis zu fünftägigen) „Teepause“ oder der „Reis-Kartoffel-Wasser-Diät“. Bei längerer Dauer droht eine qualitative und quantitative nutritive Unterversorgung.

Tritt unter der oligo-allergenen Basisdiät *keine Besserung* des klinischen Bildes (z. B. des Ekzems) auf, erscheint die Wertigkeit einer Nahrungsmittelallergie für die Symptomatik des Patienten fraglich. In diesem Fall sind Provokationstestungen meist nicht notwendig und diätetische Einschränkungen nicht erforderlich. Dies gilt nicht für die seltenen Fälle, in denen objektivierbare Symptome gegen die in der Basisdiät verwendeten Nahrungsmittel zu berücksichtigen sind. Wird eine *Besserung* der Symptome beobachtet, schließen sich orale Provokationstestungen an.

Besteht ein *spezifischer Verdacht* gegen ein Nahrungsmittel, kann dieses durch eine (meist mindestens siebentägige) Eliminationsdiät (d. h. gezieltes Weglassen eines oder mehrerer Nahrungsmittel, z. B. Milch,

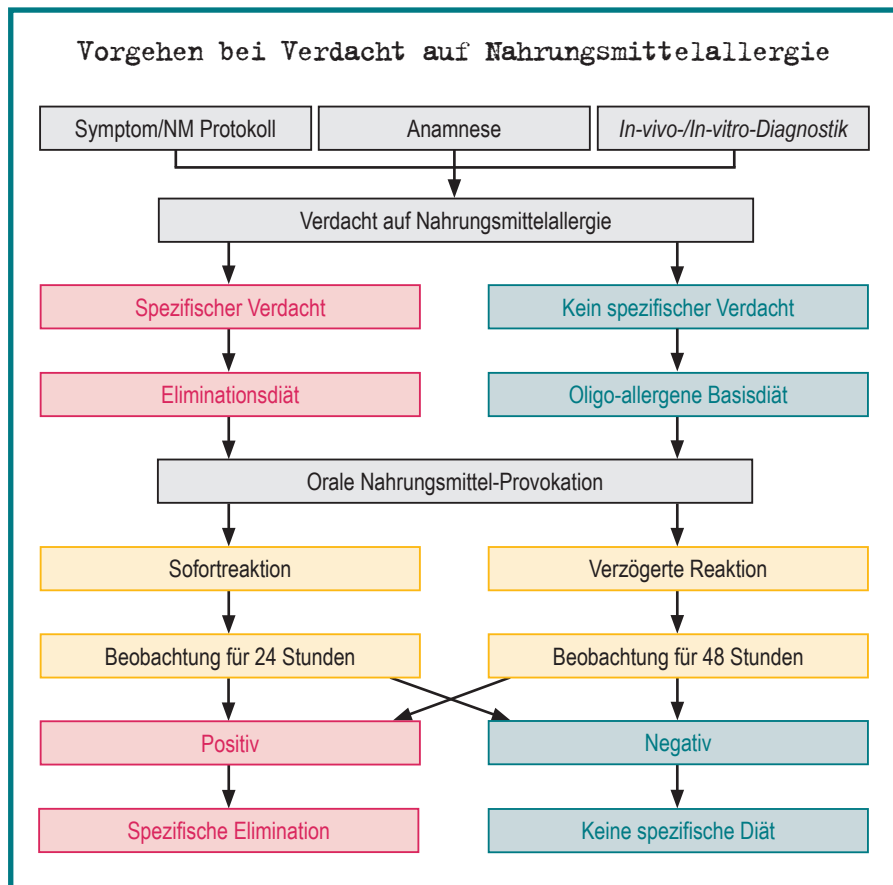


Abb. 1: Differenzialindikation für eine offene oder doppel-blinde Provokationsweise

Ei) entzogen werden. Diese Eliminationsdiät kann oft schon (nach einer entsprechenden Ernährungsberatung) zu Hause begonnen werden. Im Anschluss daran werden orale Provokationstests durch eine allergologisch qualifizierte Fachkraft durchgeführt – am Besten als DBPCFC.

Offene orale Provokationen haben einen Stellenwert, insbesondere wenn sie im

Ergebnis negativ sind (Abb. 2). Grenzen des offenen Provokationstests sind durch psychologische Faktoren, fehlende Objektivierung und bei zu erwartenden Spätreaktionen gegeben. Vor eingreifenden diätetischen Maßnahmen (z. B. kuhmilchfreie Ernährung bei Säuglingen und Kleinkindern) sowie bei schwerer atopischer Dermatitis sollte man orale Provokationen primär doppel-blind und plazebo-kontrolliert durchführen.

Fallen die oralen Provokationstests positiv aus, wird das entsprechende Nahrungsmittel aus dem Speiseplan gestrichen; bei negativem Ergebnis sind – nach Prüfung der Möglichkeit einer „falsch“ negativen Reaktion – spezifische diätetische Einschränkungen nicht notwendig. Gründe für „falsch“ positive Reaktionen können z. B. subjektive Reaktionen auf Nahrungsmittel sein.

Die Reihenfolge der zu provozierenden Nahrungsmittel richtet sich nach:

- allergologischen Befunden,

Beispiel einer oligo-allergenen Basisdiät

- Als Getreide: Reis
- Als Fleisch: Lamm, Pute
- Als Gemüse: Blumenkohl, Broccoli, Gurke
- Als Fett: raffiniertes Pflanzenöl, milchfreie Margarine
- Als Getränke: Mineralwasser, schwarzer Tee
- Als Gewürze: Salz/Zucker

Tab. 2

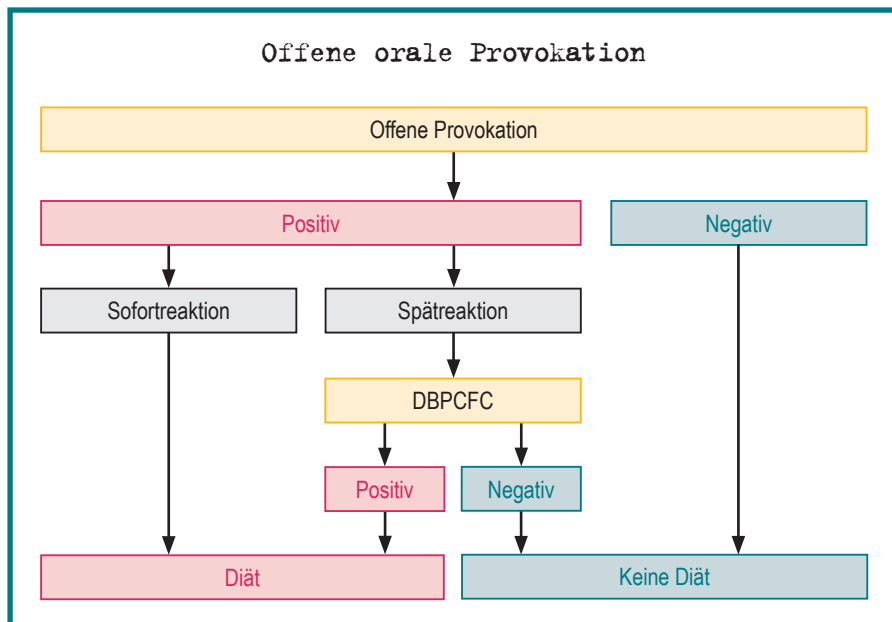


Abb. 2: Flussschema zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie [26]

- individuellen Ernährungsgewohnheiten, und
- ernährungsphysiologischen Notwendigkeiten,

Dies gilt sowohl für die Reihenfolge der oralen Provokationstestungen (am besten als DBPCFC) nach Eliminationsdiät, als auch für die Reihenfolge: 1.) oligo-allergene Basisdiät, 2.) Provokation einzelner wichtiger Nahrungsmittel (ebenfalls als DBPCFC), 3.) Wiedereinführung weiterer

Nahrungsmittel. Mögliche Richtlinien zur Reihenfolge der Provokation und *Wiedereinführung von Nahrungsmitteln* nach oligo-allergener Basisdiät sind in Tab. 3 aufgelistet, sollten sich aber nach dem individuellen klinischen Bild richten.

Praktische Hinweise zur Durchführung der DBPCFC

Orale Provokationen sollten im *symptomarmen Intervall* durchgeführt werden. Falls eine stabile Situation durch Karenz allein nicht möglich ist, z. B. bei Vorliegen einer atopischen Dermatitis, muss vor Beginn der Provokationen die Lokaltherapie intensiviert und dann gleichmäßig fortgeführt werden. Der wichtigste Punkt, der bei der praktischen Durchführung von DBPCFC (vor allem bei atopischer Dermatitis) beachtet werden muss, ist, *das alle begleitenden Therapien und Umstände so wenig wie irgend möglich verändert werden dürfen*. Nur bei einer kontinuierlich stabilen Situation ist die Grundlage für eine Beurteilung der klinischen Reaktionen gegeben. Falls auf externe Steroide nicht verzichtet werden kann, ist die Applikation eines schwachen Steroids (z. B. 1-prozentiges Hydrocortisonpräparat) einmal täglich möglich. Klinisch relevante Reaktionen werden dadurch nicht verhin-

dert – andererseits können die natürlichen Schwankungen des Ekzems ausgeglichen werden. Systemische Antihistaminika sollten mindestens 72 Stunden zuvor abgesetzt werden.

Die oralen Provokationstests sollten in einer symptomarmen, möglichst stabilen Phase der Erkrankung beziehungsweise bei Erscheinungsfreiheit durchgeführt werden.

Doppel-blind und plazebo-kontrolliert zu testende Nahrungsmittel sind am besten in *Flüssigkeit* (z. B. einer extensiv hydrolysierten Eiweißpräparation) zu verabreichen. Für diese Art der Testung kommen naturgemäß Nahrungsmittel in Frage, die entweder selbst flüssig sind (z. B. frische pasteurisierte Kuhmilch, natives gequirktes Hühnerei oder frische Sojamilch) oder als Pulver in Flüssigkeit gelöst werden können (z. B. Weizenprotein oder lyophilisierte Nahrungsmittel). Feste Nahrungsmittel können (z. B. püriert) in Breie untergerührt oder müssen ggf. offen getestet werden. Eine offene Provokation ist bei Nahrungsmitteln mit starkem Eigengeschmack oft nicht zu umgehen.

Zu bedenken ist, dass bei Provokationsmahlzeiten im Rahmen von Pollen-assoziiertes Nahrungsmittelallergie die allergene Aktivität schnell zurückgehen kann und daher die Mahlzeit nach Anfertigung schnell verabreicht werden muss. Dies gilt besonders für Provokationsmahlzeiten mit frisch zubereiteten Früchten.

Die Verabreichung von Allergenen in *Kapseln* beinhaltet folgende Nachteile:

- In Kapseln kann nur eine geringe Menge von Nahrungsmitteln gefüllt werden.
- Ein orales Allergiesyndrom ist nicht induzierbar.
- Diese Art von Provokation ist für das Säuglings- und Kleinkindalter nicht geeignet.

Zumindest bei potenziell bedrohlichen Reaktionen sollten die oralen Provokationen bei liegendem *intravenösem Zugang* durchgeführt werden. In Tab. 4 werden in Stichworten die wichtigsten praktischen Hinweise zur Durchführung von DBPCFC beschrieben.

Beispiel für eine Reihenfolge der Nahrungsmittel zur Provokation bzw. Wiedereinführung nach oligo-allergener Basisdiät

- (1) Kuhmilch (ggf. Soja)
- (2) Hühnerei
- (3) Weizenprodukte
- (4) Weitere Gemüsesorten (z.B. Kartoffel, Karotte)
- (5) Weitere Obstsorten
- (6) Weitere Getreidesorten
- (7) Weitere Fleischsorten (z.B. Rind)
- (8) Diverses: Nüsse, Sellerie, Gewürze

Tab. 3

Beispiele für eine adäquate Durchführung von oralen Provokationen [26, 32]

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> (1) Verdächtige Nahrungsmittel für 5 bis 7 Tage (Eliminationsdiät) bzw. 7 bis 14 Tage (oligo-allergene Basisdiät) vor Provokation eliminieren und während der Provokation eliminiert lassen (2) Systemische Glukokortikoide und Antihistaminika mindestens 72 Stunden vorher absetzen (3) Topische Therapien (z.B. Glukokortikoide) und Phototherapien auf ein Minimum reduzieren und dann unverändert beibehalten (4) Bei Anaphylaxie in der Anamnese Verzicht auf Beta-Blocker und ACE-Hemmer (5) Sicherstellen, dass das „Blinden“ gewährleistet ist (z.B. durch Ernährungsfachkraft) (6) Native (oder gefriergetrocknete) Nahrungsmittel einsetzen (7) Nahrungsmittel möglichst in flüssigem Medium anbieten (8) Verhältnis von Placebo- zu Verum-Episoden (mindestens) 1 : 2 (9) Immer gleiche Volumina von Verum und Placebo geben | <ul style="list-style-type: none"> (10) Nahrungsmittel sollten möglichst nüchtern verabreicht werden (im Säuglingsalter nicht immer möglich) (11) Dosis alle 30 (-60) min steigern (bis zur Höchstdosis oder klinischer Reaktion). Bei Kapseln alle 60 (-120) min steigern (12) Die Gesamtdosis sollte ungefähr der durchschnittlichen täglichen Einnahme entsprechen (z.B. 1 Ei, 150 ml Milch) (13) Die Beobachtungsdauer sollte 24 Std. bei erwarteten Frühreaktionen, mindestens 48 Std. bei möglichen Spätreaktionen (also immer bei atopischer Dermatitis) betragen (14) Bei atopischer Dermatitis muss ggf. repetitiv über mehrere Tage mit dem gleichen Nahrungsmittel provoziert werden (15) Provokationen sollten nur von in Notfallmaßnahmen erfahrenen Personen durchgeführt werden. Notfallset muss immer griffbereit und fertig für den Einsatz sein (16) Sicherstellen, dass die klinische Beurteilung (Monitoring) gleichbleibend gewährleistet ist (z.B. Costa-Score, SCORAD) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tab. 4

Da bei hochsensibilisierten Nahrungsmittelallergikern auch schwere Symptome bis hin zu tödlichen Reaktionen auftreten können [11, 50], müssen – besonders bei zu befürchtenden Frühreaktionen – orale Provokationen *in Form einer Titration* durchgeführt werden. In Tab. 5 ist ein Vorschlag aufgeführt, der sich am Beispiel Kuhmilch orientiert. Bei Provokationen mit z.B. Hühnerei lässt man naturgemäß die höchste Titrationsstufe von 100 ml (entspricht 200 ml Gesamtlösung) weg bzw. ersetzt diese durch die Basislösung, damit eine gleich bleibende Höchstmenge gewährleistet ist.

Ein praktisches Problem ist das *Maskieren* („Blinden“) der Nahrungsmittel – was sowohl Geschmack, Farbe und Konsistenz betrifft. Die Verwendung einer *exten-*

siv hydrolysierten Eiweißpräparation (oder einer Aminosäuren-Formula) bietet die Vorteile, dass die Restallergenität vernachlässigbar ist und dass durch den bitteren Geschmack viele (aber nicht alle) Nahrungsmittel kaum noch herausgeschmeckt werden können. Ein Nachteil besteht in

Vorschläge für eine titrierte Provokation (DBPCFC) bei Säuglingen und Kleinkindern

Basislösung (Flüssiges Medium) = z.B. 100 ml Caseinhydrolysat (14,7%)

Placebo = 100 % Basislösung

Verum = 1 + 1 Mischung von Basislösung plus Allergen in Basislösung

| | | | | | |
|----------|---|----------|---|----------|-----------------------------------|
| 0,1 ml | + | 0,1 ml | = | 0,2 ml | z.B. in Spritze |
| 1,0 ml | + | 1,0 ml | = | 2,0 ml | |
| 3,0 ml | + | 3,0 ml | = | 6,0 ml | z.B. in Spritze, Becher, Tasse |
| 10,0 ml | + | 10,0 ml | = | 20,0 ml | |
| 30,0 ml | + | 30,0 ml | = | 60,0 ml | |
| 100,0 ml | + | 100,0 ml | = | 200,0 ml | |

Tab. 5

der verständlicherweise schlechten Akzeptanz bei größeren Kindern und Erwachsenen. Für dieses Alter steht als Alternative ein milchweißfreier Brei auf der Grundlage von Reis und Johannisbrotkernmehl zur Verfügung. Rezepte zur Verblindung von Nahrungsmittelallergenen für die DBPCFC finden sich bei Ehlers et al. [17]. Bei der Wahl der Verblindung sollte bedacht werden, dass diese die allergenen Eigenschaften (z.B. durch einen sehr hohen Fettgehalt?) beeinflussen kann, so dass möglicherweise falsch negative Provokationsergebnisse entstehen.

Der *Geschmack* des Provokationsgemisches kann entweder durch Süßen der Speisen (Birndicksaft, wenig Zucker) verbessert oder durch Hinzufügen eines Geschmacksstoffs erträglich gemacht werden, der gleichzeitig wiederum den Eigengeschmack des getesteten Nahrungsmittels weiter reduziert. Schließlich kann ein Herunterkühlen der Nahrung ihren Geschmack zusätzlich reduzieren. Die *Farbe* der verabreichten Testlösung kann durch Karotten- oder Johannisbeersaft oder auch Kakao (soweit individuell vom allergologischen Standpunkt aus vertretbar) verändert bzw. angeglichen werden. Falls ein farbiges Maskieren nicht möglich ist, muss das Nahrungsmittel verdeckt verabreicht werden (z.B. Spritze mit Alufolie, blickdichte Flasche o.ä.). Da u.a. auch Weizenprotein die Nahrung andickt, kann z.B. Maisstärke oder Reisschleim zum Binden der *Konsistenz* eingesetzt werden.

Bei *Säuglingen, die gestillt werden*, sollte während der oralen Provokationstestungen eine entsprechende Eliminationsdiät der Mutter durchgeführt werden (z.B. milch- und eifrei), da in seltenen Fällen bei allergenreicher Ernährung der Mutter über die Muttermilch ein Transfer von Allergenen und Symptome beim Kind vorkommen können [46], die das Provokationsergebnis verfälschen würden.

Das *Verhältnis von Placebo- und Allergen-Provokationen* sollte im Idealfall

(mindestens) 1:1 betragen. Aus Gründen der Praktikabilität (z. B. kürzere Liegedauer, Compliance der Familien) erscheint jedoch meist ein Verhältnis von 1:2 gerechtfertigt. Als erster Block kann z. B. Plazebo, Ei und Milch in randomisierter Reihenfolge gegeben werden. Folgendes Beispiel gilt für eine 48-stündige Beobachtungsdauer: An Tag 1, 3 und 5 wird dabei oral provoziert und an Tag 2, 4 und 6 der klinische Zustand beobachtet, während die Basisdiät fortgeführt wird.

In der Praxis ist ein Verhältnis zwischen Plazebo- und Allergen- Provokationen von 1:2 zu rechtfertigen.

Bedacht werden sollte, dass bei dem seltenen Auftreten von späteren klinischen Reaktionen zuhause nach erfolgter negativer oraler offener Testung diese Provokation unter doppel-blind, plazebo-kontrollierten Bedingungen wiederholt werden muss [12]. Darüber hinaus muss bei atopischer Dermatitis nach negativer Provokationstestung gelegentlich das gleiche Nahrungsmittel unter Beobachtung der klinischen Symptome repetitiv über mehrere Tage und mit höherer Dosis verabreicht werden, um falsch negative Provokationsergebnisse zu verhindern.

Die *klinische Beurteilung* erfolgt durch einen Arzt, der für mindestens je einen Block dieselbe Person sein sollte. Eine Frühreaktion ist definiert als klinische Reaktion innerhalb der ersten zwei Stunden nach Applikation des Nahrungsmittels; danach spricht man von einer Spätreaktion. Bei atopischer Dermatitis kann die Hautverschlechterung anhand eines Schweregrad-Scores objektiviert werden. Tab. 6 zeigt das Vorgehen nach Entblindung.

Ein wesentlicher Punkt bei der praktischen Durchführung von oralen Provokationstestungen ist die *Dokumentation* der Testergebnisse auf einem speziellen Dokumentationsbogen, der die Art des Nahrungsmittels, die verabreichte Menge und jede klinische Reaktion berücksichtigen muss. Der die klinische Reaktion beurteilende Arzt sollte sich alle 24 Stunden mit einer eindeutigen Ja- oder

Nein-Antwort schriftlich festlegen. Die Gesamtbeurteilung der Provokationen erfolgt am Ende der Testungen. Subjektive Symptome müssen re-provoziert werden. „Entblindet“ wird der Code zur Reihenfolge der Allergen- oder Plazebo-Provokation praktischerweise nach einem Block von drei Phasen à (24 oder) 48 Stunden. Die Ergebnisse werden nach jedem Block mit dem Patienten bzw. dessen Eltern durchgesprochen und der nächste Provokationsblock festgelegt.

Die klinische Beurteilung während eines Provokationstestes erfolgt durch dieselbe Person und sollte zu einer eindeutigen Einschätzung (Ja-Nein-Entscheidung) führen.

Ein positiver Provokationstest bedeutet zunächst eine Nahrungsmittelunverträglichkeit und kann erst in Verbindung mit einer spezifischen Sensibilisierung in Kombination mit der Art der klinischen Symptomatik auf eine Nahrungsmittelallergie schließen lassen. Bei ausschließlich gastro-intestinaler Symptomatik sollte bei positiver Kuhmilchprovokation eine Laktoseintoleranz, bei positiver Provokation mit Getreideprodukten eine Zöliakie ausgeschlossen werden.

Eine *positive Plazebo-Reaktion* lässt Zweifel an den positiven Verum-Provokationen aufkommen [2]: In diesem Fall müssen die vorherigen Testungen wiederholt und vermehrt Plazebo-Provokationen eingeplant werden. Bei negativem Testergebnis muss bedacht werden, dass ggf. Augmentationsfaktoren eine Rolle spielen können, wie körperliche Belastung,

hormonelle und psychische Faktoren, interkurrente Infekte, die Einnahme von Medikamenten oder Alkohol, und die Möglichkeit, dass erst die Kombination mehrerer Nahrungsmittel oder Nahrungsmittel plus Arzneimittel (z. B. ASS) Symptome auslöst. Bei Patienten mit einer *belastungsabhängigen allergischen Reaktion* auf Nahrungsmittel muss die orale Provokation nach 45–60 Minuten von einer altersadäquaten körperlichen Belastung (z. B. Laufbandbelastung) gefolgt werden.

Orale Provokationstestungen können bei entsprechender Erfahrung und geeigneter Indikation auch auf ambulanter Basis durchgeführt werden. Indikationen für eine stationäre Abklärung sind in Tab. 7 aufgeführt. Bei ambulanter Durchführung können orale Provokationstests nach entsprechender Eliminations- oder oligo-allergener Basisdiät als schrittweise Neueinführung von einzelnen Nahrungsmitteln durchgeführt werden. Dies kann z. B. nach der Reihenfolge, die in Tab. 3 angegeben ist, erfolgen. Alle vier bis sieben Tage wird ein Nahrungsmittel neu eingeführt und dann in der Ernährung beibehalten. Viele Provokationen werden dann nur offen und nicht als plazebo-kontrollierte Testungen durchführbar sein. Falls sich bei ambulanten Testungen oder aus der Anamnese Unklarheiten ergeben, ist ein stationärer Aufenthalt zur Durchführung von DBPCFC angezeigt.

Besondere Vorsicht muss man nach langer Karenz (d. h. bei langem Zeitabstand zwischen letzter Gabe des Nahrungsmittels und Re-Provokation) walten lassen. Dabei können Spätreaktionen auf Nahrungsmittel isoliert auftreten oder auch an vorausgegangene Soforttypreaktionen gekoppelt sein [47, 49]. Eine Auswertung von Provokationstests bei Kindern weist darauf hin, dass ca. 25 Prozent aller klinischen Reaktionen erst nach zwei Stunden oder später auftreten [32].

Eine Untersuchung von Reekers et al. zeigte erstmals, dass jugendliche und erwachsene Patienten mit einer Birkenpollensensibilisierung auf die orale Provokation mit kreuzreaktiven Nahrungsmitteln isoliert mit Ekzemverschlechterungen reagieren können [39]. Diese Untersuchung weist darauf hin, dass das Problem

| Verum | Placebo | Procedere |
|-------|---------|------------------|
| + | - | Eliminationsdiät |
| + | + | Testwiederholung |
| - | - | Keine Diät |
| - | + | Keine Diät |

Tab. 6

Indikationen für stationäre orale Provokationstestungen

- Bedrohliche Reaktionen in der Anamnese (bei unklarer Zuordnung des Nahrungsmittels)
- Berichtete Symptome außerhalb der ambulanten Beobachtungszeit
- Im Säuglings- und Kleinkindesalter: Deutliche Sensibilisierung ohne anamnestischen bisherigen Kontakt mit dem Nahrungsmittel

Tab. 7

der oralen Provozierbarkeit der AD im Erwachsenenalter eventuell bislang unterschätzt wurde.

Monitoring der Provokationstestungen

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten, eine orale Nahrungsmittelprovokation rein klinisch zu beurteilen, sollten alle subjektiven und objektiven Symptome erfasst werden. Je nach Anamnese empfiehlt es sich

- bei Anaphylaxie in der Anamnese Puls und Blutdruck zu kontrollieren;
- bei Patienten, die möglicherweise mit obstruktiven Symptomen der Atemwege reagieren, die Provokationstestungen unter Kontrolle des Peak-flow (besser: mit eingehender Untersuchung der Lungenfunktion) zu monitoren;
- bei Patienten mit rhinitischen Symptomen eine Rhinomanometrie einzusetzen;
- bei oralem Allergiesyndrom Mund- und Rachenraum zu inspizieren und
- bei atopischer Dermatitis standardisierte Schweregrad-Scores zur Verlaufsbeurteilung heranzuziehen, z.B. den Costa-Score [15] oder den SCORAD [18].

Bei der oralen Nahrungsmittelprovokation sollten möglichst alle erheblichen subjektiven und objektiven Symptome erfasst werden.

Für wissenschaftliche Fragestellungen ist es möglich, klinische Reaktionen mit Hilfe der Messung von zellspezifischen

Entzündungsmediatoren aus biologischen Flüssigkeiten zu objektivieren. Dies betrifft die Bestimmung der *Eosinophilenzahl* im peripheren Blut und die Messung der Serumkonzentration des *eosinophilen kationischen Proteins (ECP)* [27, 51], die Messung des *1-Methylhistamins im Urin* und die *Tryptase-Serumkonzentration* [3]. Die Bestimmung dieser Parameter ist jedoch keinesfalls routinemäßig erforderlich, da sie individuell keine sichere Vorhersagbarkeit erlaubt.

Die Bestimmung von Ex-vivo-Parametern zum Monitoring von Nahrungsmittelprovokationen ist nicht routinemäßig erforderlich.

Schlussbemerkung

Selbst mit so anspruchsvollen Verfahren wie einer gut standardisierten oralen Provokationstestung ist die Frage einer Nahrungsmittelallergie nicht immer vollständig zu klären. Dies liegt an den immer noch unzureichenden Möglichkeiten einer objektiven Beurteilung von Symptomen (besonders bei Spätreaktionen) sowie den nie auszuschließenden Interaktionen verschiedener auslösender Faktoren (mehrere Allergene, körperliche Belastung, Aufregung usw.).

Der bei einigen Patienten relativ große Aufwand, der durch die DBPCFC entsteht (bis hin zu mehrwöchigem stationärem Aufenthalt), ist aber in vielen Fällen gerechtfertigt und notwendig, um bestimmte klinisch manifeste Reaktionen hervorrufende Nahrungsmittel zu vermeiden, aber auch um ungesicherte oder gar unsinnige Diäten von unseren Patienten fernzuhalten, die (nach Przybilla):

- die Patienten sinnlos beeinträchtigen,
- zu erheblichen Mangelzuständen führen können,
- Therapeuten ungerechtfertigt von der Verantwortung entheben und
- sinnvolle Therapiemaßnahmen verhindern.

Der hohe Aufwand von Nahrungsmittelprovokationen ist in

vielen Fällen gerechtfertigt und notwendig, um eine eindeutige Diagnose zu stellen oder um ungesicherte Diäten zu vermeiden.

Es gibt inzwischen mehrere Fallberichte über erhebliche *Nebenwirkungen durch einseitige strenge Diäten* [13, 16, 19, 22]. Auch auf soliden Provokationstestungen beruhende *Diätsempfehlungen* sind im Kindesalter jeweils nur für zwölf Monate gültig; danach muss die klinische Aktualität – anhand erneuter Untersuchung des spezifischen IgE sowie oraler Provokationstestung – evaluiert werden. Für das Erwachsenenalter mögen längere Intervalle praktikabler sein. Ärztlich verordnete Diätsempfehlungen können nur in Form einer ausführlichen Beratung unter Mithilfe einer allergologisch erfahrenen Ernährungsfachkraft umgesetzt werden.

Längerfristig geplante Diäten sollen erst nach ausführlicher Beratung, möglichst unter Mithilfe einer allergologisch erfahrenen Ernährungsfachkraft, umgesetzt werden.

Korrespondenzadresse:

*Prof. Dr. med. Bodo Niggemann
Charité, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: Bodo.Niggemann@charite.de*