

Diagnostik IgE-vermittelter Allergien bei Kindern und Jugendlichen

Ernst Rietschel, Köln ♦ Carl Peter Bauer, Gaißach/München ♦ Andrea von Berg, Wesel ♦ Frank Friedrichs, Aachen ♦ Joachim Kühr, Freiburg ♦ Wolfgang Lässig, Halle ♦ Wolfgang Leupold, Dresden ♦ Bodo Niggemann, Berlin ♦ Jürgen Seidenberg, Oldenburg

1. Einleitung

Ziel dieser Stellungnahme zur Allergiediagnostik bei Kindern und Jugendlichen ist es, evidenz-basierte Empfehlungen abzugeben und den sinnvollen Einsatz der Allergiediagnostik zu fördern. Als Grundlage dieses nationalen Positionspapiers der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA) dient die internationale Empfehlung der pädiatrischen Sektion der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [1]. Die Einführung evidenz-basierter Empfehlungen für die Durchführung von Allergietests an Kindern und Jugendlichen erfolgt in einzelnen Ländern unterschiedlich, d. h. in Abhängigkeit vom lokalen Organisationsgrad des Gesundheitswesens und dem Kenntnisstand auf dem Gebiet der Allergologie. Neben wissenschaftlich fundierten Empfehlungen zur Allergiediagnostik ist deshalb auf nationaler Ebene eine enge Kooperation zwischen hausärztlich tätigen Kinder- und Jugendärzten und Kinderallergologen von entscheidender Bedeutung, um Qualität und Effizienz der Diagnostik und Behandlung von allergischen Erkrankungen zum Wohle des einzelnen Patienten sicherzustellen.

Die Häufigkeit allergischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (z. B. ato-

pisches Ekzem, Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis) ist in den Industrieländern im Laufe der letzten 20 bis 30 Jahre beträchtlich gestiegen [2, 3]. In Bevölkerungsstudien wurde eine kumulative Prävalenz allergischer Erkrankungen in einer Größenordnung von 25 bis 30 Prozent festgestellt; für das atopische Ekzem ergaben sich Prävalenzen von 15 bis 20 Prozent, für Asthma bronchiale von 7 bis 10 Prozent und für die allergische Rhinokonjunktivitis von 10 bis 15 Prozent [2-8] (Tab. 1). Daraus ergeben sich eine besondere Bedeutung der Allergiediagnostik und ein steigender Bedarf auch schon in den ersten Lebensjahren. Im Säuglingsalter sind Ekzeme, chronische Magen-Darm-Beschwerden und wiederholt auftretendes Giemen die häufigsten auf eine Allergie hinweisenden Symptome. Im späteren Kindesalter stellen Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis die wichtigsten allergischen Manifestationen dar [9, 10].

Allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel, vor allem auf Kuhmilchweiß und Hühnerei, sind in den ersten Lebensjahren am häufigsten, wohingegen Reaktionen auf Inhalationsallergene meist später auftreten [9, 11]. Dementsprechend sind spezifische Immunglobulin-E-Antikörper im Serum (IgE-AK) gegen Kuhmilch und Hühnerei während der ersten zwei bis drei

Lebensjahre am häufigsten nachweisbar, während spezifisches IgE gegen Inhalationsallergene bei älteren Kindern vorherrschend ist [10, 12]. Interessanterweise sind IgE-AK gegen Hühner- und Kuhmilchweiß bei Kleinkindern geeignete Prädiktoren für eine spätere Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene und für eine allergische Atemwegserkrankung vor dem 7. bis 10. Lebensjahr [13-16]. Allerdings können niedrige Konzentrationen (0,35-0,7 kU/l) von spezifischen IgE-AK gegen verschiedene Allergene, insbesondere im frühen Kindesalter, ein normales Phänomen ohne klinische Relevanz darstellen [17].

Entsprechend dem EAACI-Positionspapier [18] wird Allergie unabhängig vom betroffenen Organ als „Hypersensitivitätsreaktion“ definiert, die durch immunologische Mechanismen ausgelöst wird; dagegen wird der Begriff „nicht-allergische Hypersensitivitätsreaktion“ vorgeschlagen, wenn immunologische Mechanismen nicht nachgewiesen werden können. Allergien können humoral oder zellulär vermittelt sein. Bei den meisten Patienten sind für eine allergische Reaktion IgE-AK verantwortlich. Üblicherweise löst die Allergenexposition bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen eine Sofort-Typ-Reaktion (Typ I nach Coombs und Gell) in zwei Phasen aus: Die innerhalb von 20 Mi-

nuten auftretende Frühphase ist durch Mediatorenfreisetzung (z. B. Histamin) gekennzeichnet, gefolgt von einer Spätphase nach drei bis sechs Stunden (z. B. eosinophile Entzündung). Begleitet wird dies von einer andauernden Hyperreagibilität und, im Falle der täglichen Allergenexposition, von einer persistierenden Entzündung, die zu strukturellen und funktionalen Veränderungen führt, die lang anhaltende Symptome auslösen [19-21].

Bei nicht IgE-vermittelten Allergien können verschiedene Mechanismen eine Rolle spielen (z. B. IgG-AK, Immunkomplexe, T-Zell-Reaktionen). Auf die Pathogenese und Diagnostik dieser Erkrankungen wird in einem späteren Positionspapier gesondert eingegangen.

2. Qualitätskriterien

Im Laufe des letzten Jahrzehnts wurde ein neues System zur Bewertung von Studien entwickelt (Evidenz-basierte Medizin) [22-24]. Je nach Qualität erfolgt die Einteilung von Studien in vier Evidenzgrade (I-II-III-IV; I = höchster Grad). Auf dieser Grundlage werden Empfehlungen mit den Graden A-B-C-D (A =

höchster Grad) für die Behandlung bzw. Intervention entwickelt [22, 25]. So erhalten z. B. randomisierte, plazebo-kontrollierte Studien und Metaanalysen solcher Studien den höchsten Evidenzgrad (I) und die daraus abgeleiteten Empfehlungen den höchsten Empfehlungsgrad (A). In vielen Fällen ist eine Randomisierung oder Plazebokontrolle jedoch nicht möglich und Empfehlungen können sich nur auf niedrigere Evidenzgrade stützen. Daher sind für manche Bereiche, z. B. Diagnostik, – in Anbetracht des Typs der in diesen Bereichen praktisch durchführbaren Studien – über Grad B hinausgehende Empfehlungen unwahrscheinlich.

3. Bausteine der Allergiediagnostik

Allergiediagnostik umfasst die folgenden Elemente:

- Anamnese
- Untersuchungsbefund
- Bestimmung der IgE-vermittelten Sensibilisierung
 - Prick-Test
 - Spezifisches IgE und Gesamt-IgE im Serum

- Allergenprovokation
 - Nahrungsmittelallergene
 - Inhalationsallergene
- Weitere Tests
 - Epikutantest
 - Atopy-Patch-Test
 - Histamin-Release-Test
 - Zellulärer Antigen-Stimulationstest (CAST)
- Untersuchungen der Umwelt des Patienten

3.1. Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese berücksichtigt Häufigkeit und Schwere der Symptome, Eigen- und Familienanamnese, Umwelteinflüsse (z. B. Wohnsituation, Schule und Freizeitumgebung), Kontakt mit Haustieren und Tabakrauchexposition. Örtliche und zeitliche Bezüge sind zu berücksichtigen. Standard-Fragebögen können von Nutzen sein [26, 27]. Die Erkenntnisse aus der Anamnese bilden die Grundlage für die weitere Diagnostik. In unklaren Fällen ist das Führen eines Symptomkalenders anzuraten.

3.2. Untersuchungsbefund

Schon die Inspektion kann Hinweise für das Vorliegen einer atopischen Erkrankung geben. Eine „Dennie-Morgan-Falte“ des Unterlids, Ohrwinkelrhagaden und periorales Leckekzem sind häufig anzutreffende so genannte „Minor-Kriterien“ eines atopischen Ekzems. Das Ausmaß der ekzematösen Hautveränderung sollte mittels eines Scores (z. B. SCORAD) [28] objektiviert werden.

Die Inspektion der Nasenschleimhaut erlaubt bei Vorliegen einer lividen Verfärbung und Schwellung, verbunden mit glasigem Sekret, den Verdacht auf Allergisierung. Die nasale Querfalte („allergischer Gruß“) sowie eine chronisch oder saisonal behinderte Nasenatmung sind weitere Hinweise für eine allergische Rhinitis.

Eine chronische pulmonale Überblähung führt zu einer charakteristischen Thoraxform, die schon im Säuglingsalter zu erkennen sein kann. Später kann es bei unzureichender Behandlung zur Kyphosierung der Brustwirbelsäule und der Ausbildung eines Thorax piriformis kommen. Der Auskultationsbefund im beschwerde-

Allergische Erkrankungen im Kindesalter, Sensibilisierungshäufigkeit

Alter	Diagnose	Häufigkeit	IgE-Sensibilisierung ¹	Evidenzgrad ²
Kleinkindalter	Nahrungsmittelallergie	7-8%	40-60%	II
Schulalter	Nahrungsmittelallergie	1-2%	60-70%	II
Kindesalter	Atopisches Ekzem	15-20%	33-40%	II
Kleinkindalter	Rezidivierend Giemen/ Asthma	21-34%	30-60%	II
Schulalter	Asthma	7-10%	70-90%	II
Kindesalter	Rhinokonjunktivitis	10-15%	60-80%	II

¹ IgE-Sensibilisierung, definiert als positiver Hauttest (mittlerer Quaddeldurchmesser ≥ 3 mm bei fehlender Quaddel in der Negativkontrolle, einem Quaddeldurchmesser von ≥ 3 mm bei der Histaminkontrolle und einem positiven Hautindex (Allergenquaddel : Histaminquaddel $\geq 0,6$) oder spezifisches IgE \geq Klasse 2 (äquivalent zu 0,70 kU/l, bestimmt mit dem Pharmacia CAP-System) gegen mindestens ein relevantes Allergen. Die Variationsbreite der Sensibilisierungshäufigkeit spiegelt Unterschiede in der Auswahl der Patienten und Methoden wider.

² Entsprechend der Literatur 22-24

Tab. 1

Indikationen für Allergiediagnostik

Art der Manifestation	Ausmaß der Manifestation	
Atopisches Ekzem	Persistierende Symptome oder allergen-induzierte Symptome bei Allergenexposition, besonders bei gleichzeitigem Asthma oder allergischer Rhinitis.	B ¹
Akute Urtikaria/Angioödem	Starke Ausprägung und/oder bei Verdacht auf allergische Ursache.	B ¹
Chronische oder chronisch-rezidivierende Urtikaria	Rezidivierende Urtikaria oder Dauer ≥ 6 Wochen.	B ¹
Kinder < 4. Lebensjahr mit rezidivierendem Husten/Giemen/Asthma	Persistierende Symptome / Notwendigkeit einer Dauertherapie. Kinder mit chronischem Husten/Giemen/Atemnot, besonders bei körperlicher Belastung und während der Nacht, und Kinder mit eingeschränkter Belastbarkeit oder mehrmaligem Pneumonieverdacht.	B ¹
Kinder > 4. Lebensjahr mit Asthma	Sollten immer auf häufig vorkommende Allergien untersucht werden. Eine allergische Rhinitis sollte ausgeschlossen werden.	B ¹
Rhinitis	Therapieresistente Fälle. An ein begleitendes Asthma ist zu denken.	B ¹
Konjunktivitis	Therapieresistente Fälle.	B ¹
Gastrointestinale Symptome: Erbrechen, Diarrhoe, Bauchkoliken, Gedeihstörung	Persistierende oder rezidivierende Symptome unbekannter Ursache, besonders bei weiteren allergischen Symptomen.	B ¹
Insektengiftreaktionen	Nur systemische Reaktionen. Lokalreaktionen benötigen keine Allergiediagnostik.	B ¹
Anaphylaxie	Allergiediagnostik immer erforderlich. Nur unter sorgfältiger Überwachung.	B ¹
¹ Grad der Empfehlung entsprechend der Lit. 22-25		

Tab. 2

freien Intervall ist oft unauffällig; nach Aufforderung zu forcierter Expiration lassen sich aber häufig trockene expiratorische Nebengeräusche und Giemen wahrnehmen. Insbesondere im Vorschulalter, wenn Lungenfunktionsuntersuchungen noch nicht durchführbar sind, lässt sich durch Auskultation vor und nach Inhalation eines β_2 -Sympathomimetikums eine Bronchodilatation nachweisen.

3.3. Prick-Test

Zur Durchführung von Prick-Tests sollen standardisierte Extrakte verwendet werden [29-32]. Bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie können jedoch frische Nahrungsmittel und die Prick-zu-

Prick-Methode (z. B. Nüsse) nützlich sein [33]. Für die Durchführung des Prick-Tests besteht keine untere Altersgrenze. Bei der praktischen Durchführung sollten die Richtlinien für Prick-Tests befolgt werden [29-32]. Ein sicher auswertbarer Test erfordert eine eindeutig positive (≥ 3 mm) Histaminquaddel und das Fehlen einer Quaddel bei der Negativkontrolle. Unter diesen Voraussetzungen ist für ein Allergen der Test dann positiv, wenn der durchschnittliche Quaddeldurchmesser ≥ 3 mm und der Hautindex (Allergenquaddel : Histaminquaddel) $\geq 0,6$ ist. Die Anzahl positiver Reaktionen steigt mit der Stärke des Extrakts und dem auf die Lanzette ausgeübten Druck [33]. Die Auswahl

der Allergene für Prick-Tests richtet sich nach Alter und Erkrankung und sollte individuell nach der Anamnese erweitert werden (Tab. 3).

Beschränkung des Prick-Tests: Er sollte nicht bei Patienten durchgeführt werden, die anaphylaktisch auf das zu testende Allergen reagiert haben – ausgenommen bei Verdacht auf Insektengiftallergien –, und nicht bei Patienten mit aktiven Ekzemen an der Teststelle. Antihistaminika sollten je nach Halbwertszeit mindestens fünf Tage vor dem Prick-Test abgesetzt werden. Prick-Teste sind kutane Provokationsteste und setzen eine entsprechende Erfahrung in der Notfallbehandlung und die apparative Möglichkeit zur Durchführung voraus.

3.4. Bestimmung des IgE im Serum

Gesamt-IgE: Bei Kindern steigt das Gesamt-IgE physiologisch bis zur Präpubertät an und fällt dann bis auf das Erwachseneniveau ab [34-37]. Insgesamt kommt dem Gesamt-IgE eine eher untergeordnete Rolle zu, da ein „normales“ Gesamt-IgE eine spezifische Sensibilisierung nicht ausschließt und ein erhöhtes Gesamt-IgE auch nicht-allergische Ursachen haben kann (z. B. Parasitosen). Das Nabelschnur-IgE ist ohne Bedeutung.

Spezifisches IgE: Tests auf spezifisches IgE sollten nach einer validierten Methode durchgeführt werden [38-41]; sie sind in jedem Alter und unabhängig von Hautzustand und Antihistaminika-Einnahme möglich. Quantitative spezifische IgE-Tests zeigen eine Spezifität und Sensitivität zwischen 85 und 95 Prozent. Wie auch der Prick-Test muss dieser Test in Beziehung zur klinischen Anamnese gesehen werden und ist bei denselben Indikationen anzuwenden wie der Prick-Test [38, 40]. In der Praxis kann jedes der beiden Testverfahren in Verbindung mit einer genauen klinischen Anamnese angewandt werden. Im Fall von Widersprüchlichkeiten zwischen Anamnese und Prick-Test bzw. spezifischem IgE-Test sollte eine ergänzende Untersuchung mit spezifischem IgE- oder Prick-Test durchgeführt werden, um eine mögliche klinische IgE-vermittelte Allergie zu dokumentieren [40-42].

3.5. Allergenprovokation

3.5.1. Nahrungsmittel

Im Falle einer vollen Übereinstimmung der Anamnese (Reaktionen in Verbindung mit wiederholtem Allergenkontakt) mit den Ergebnissen des spezifischen IgE- oder Prick-Tests besteht keine Notwendigkeit für eine Allergenprovokation [43]. Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen muss auf eine Provokation verzichtet werden. In allen anderen Fällen muss die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie auf einer kontrollierten Elimination und oralen Provokation basieren, da die therapeutischen Konsequenzen (strenge Diät) für den Patienten sehr einschneidend sind [44-47]. Der Eliminationszeitraum umfasst – je nach Symptomen – in der Regel ein bis vier Wochen, und in diesem Zeitraum sollten die Symptome abgeklungen sein oder sich zumindest deutlich verringert haben.

In der Routine kann die Provokation als kontrollierte offene orale Provokation durchgeführt werden, wenn gut objektivierbare Reaktionen erwartet werden. In folgenden Verdachtsfällen sollte eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) zum Einsatz kommen: Nahrungsmittel als Ursache eines atopischen Ekzems; psychogene Überlagerung; Münchhausen-by-proxy-Syndrom. Auf eine negative DBPCFC sollte stets eine offene, kontrollierte orale Gabe folgen. Orale Provokationen sollten stets unter pädiatrischer Aufsicht und in einem geeigneten Umfeld (Reanimationsmöglichkeit) durchgeführt werden. Falls die Wahrscheinlichkeit systemischer Reaktionen besteht, sind orale Provokationen im Krankenhaus durchzuführen.

Der Nutzen nahrungsmittelspezifischer IgE-Konzentrationen bei der Vorhersage einer symptomatischen Nahrungsmittelallergie wurde in neueren Studien untersucht [43, 48]. Es konnten IgE-Konzentrationen berechnet werden, die eine Sofortreaktion auf Milch, Erdnüsse und Fisch mit mehr als 95-prozentiger Sicherheit vorhersagten [43]. Beispielsweise sagt eine spezifische IgE-Konzentration von $\geq 2,5$ kU/l in 90 Prozent eine Milchallergie vorher [49]. Umgekehrt schließt bei kleinen Kindern mit Verdacht auf Kuhmilchallergie ein negativer Prick-Test mit 97-prozentiger Sicherheit ei-

ne Milchallergie aus [49]. Bei Kindern unter zwei Jahren mit Hühnereiallergie waren die besten Prädiktoren einer persistierenden Allergie das Auftreten von Symptomen beim Verzehr von Eiern, gefolgt von der Reaktionsstärke beim Prick-Test. Die Höhe der spezifischen IgE-Antikörpertiter eignete sich in dieser Untersuchung als guter Prädiktor bei den Kindern, die nur kutane Symptome aufwiesen [50]. Die Kombination aus positivem Atopy-Patch-Test und erhöhtem spezifischem IgE gegen Kuhmilch ($\geq 0,35$ kU/l) oder Hühnerei ($\geq 17,5$ kU/l) ergibt einen positiven Vorhersagewert von 100 Prozent für eine positive orale Provokation [51].

3.5.2. Inhalative Allergene

Im Falle einer vollen Übereinstimmung zwischen Anamnese (Symptome im Zusammenhang mit Allergenexposition) und dem Ergebnis von spezifischem IgE- oder Prick-Test besteht kein Grund, eine Allergenprovokation am Zielorgan durchzuführen. In strittigen Fällen und im Falle anhaltender Symptome bzw. bei Verdacht auf eine Allergie gegen Allergene in der Umwelt des Patienten können solche Provokationen nützlich und notwendig sein, insbesondere vor Beginn einer spezifischen Immuntherapie. Zwischen der Reaktivität der Schockorgane besteht eine hohe Übereinstimmung, weshalb der einfache nasale Provokationstest der riskanteren und komplizierteren bronchialen Provokation vorzuziehen ist.

Bronchiale Allergenprovokationen sollten in den seltenen indizierten Fällen im stationären Rahmen von allergologisch qualifizierten Kinder- und Jugendärzten durchgeführt werden [52].

Alle Allergenprovokationen sind mit standardisierten Allergenextrakten in steigender Konzentration wie beschrieben durchzuführen. Dabei kann die Dosis 15 Minuten nach Tolerierung einer Dosisstufe, ohne das Risiko starker Reaktionen, schrittweise auf das 100- bis 1.000-fache gesteigert werden. Auf mögliche Spätreaktionen muss hingewiesen werden [53].

3.6. Weitere Tests

3.6.1. Epikutantest

Epikutanteste (Patch- oder Pflastertest) werden bei T-Zell-vermittelter Über-

empfindlichkeitsreaktion (d. h. Kontaktdermatitis) angewandt. Atopy-Patch-Teste wurden in neueren Studien zur Feststellung zellvermittelter verzögerter Reaktionen (Typ IV nach Coombs und Gell) auf üblicherweise Soforttyp-Reaktionen auslösende Allergene, vorwiegend Nahrungsmittel, insbesondere bei Kindern mit atopischem Ekzem angewandt. Da die Studienlage uneinheitlich ist, bleibt die diagnostische Wertigkeit abzuwarten [51, 54-56].

3.6.2. Histamin-Release-Test

Der Histamin-Release-Test (HR-Test) misst die Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten. Die Ergebnisse des HR-Tests waren vergleichbar mit den Ergebnissen von Prick-Tests und spezifischen IgE-Tests [57, 58]. Der HR-Test ist in der täglichen klinischen Praxis komplizierter durchzuführen, kann in bestimmten Fällen aber ein hilfreiches Instrument sein, z. B. bei Tests auf seltene Allergien wie Medikamentenallergien etc.

3.6.3. Zellulärer Allergen-Stimulationstest

Der zelluläre Allergen-Stimulationstest (CAST) misst die Leukotrienfreisetzung aus Leukozyten. Auch er ist in der klinischen Praxisroutine schwierig durchzuführen, kann aber z. B. bei Medikamentenallergien ein wichtiges Hilfsmittel zur Diagnostik darstellen [59-61].

3.7. Untersuchung der Umwelt des Patienten

Die Feststellung des Allergengehalts in Hausstaubproben bzw. Raumluft (z. B. Hausstaubmilben, Tierallergene, Schimmelpilze) kann von Nutzen sein, um eine klinisch bedeutsame Exposition hinsichtlich der untersuchten Allergene nachzuweisen und Maßnahmen zur Vermeidung zu empfehlen [62]. Zumindest in Nordeuropa sind Katzen- und Hundeallergene in vielen öffentlichen Bereichen in Konzentrationen vorhanden, die für die Auslösung einer Hyperreaktivität bei sensibilisierten Kindern und Jugendlichen ausreichen [63].

3.8. Zusammenfassende Wertung

Auch wenn ein positiver Prick-Test bzw. positiver Test auf spezifisches IgE im Serum

Sensibilisierungstest (Prick-Test, spezifisches IgE) in Abhängigkeit von Erkrankung/Symptom und Patientenalter

Erkrankung/ Symptom	Patientenalter		
	≤ 4 Jahre	> 4 Jahre	
Atopisches Ekzem	Nahrungsallegene bei assoziierten Nahrungsmittelallergie: Kuhmilch, Hühnerei, (evtl. Soja, Getreide, Haselnuss, Fisch, Erdnuss)	Nahrungsallegene bei starkem persistierendem AE oder assoziierten Nahrungsmittelallergie: Kuhmilch, Hühnerei, (evtl. Soja, Getreide, Haselnuss, Fisch, Erdnuss)	B ¹
	Inhalationsallergene bei assoziierten respiratorischen Symptomen: Milbe, Katze, Pollen ² (andere Tiere nach Exposition)	Inhalationsallergene bei assoziierten respiratorischen Symptomen: Milbe, Katze, Pollen (andere Tiere nach Exposition)	
Persistierend oder intermittierend: Laufende/verstopfte Nase oder Pfeifen/ Keuchen mit Husten	Generell zur Ursachenfindung: Milbe, Katze, Pollen ² (andere Tiere nach Exposition, weitere Allergene je nach Anamnese)		B ¹

¹ Grad der Empfehlung entsprechend der Lit. 22-25
² im frühen Kleinkindalter meist nicht relevant

Teenager mit atopischem Ekzem (Hals und Gesicht) sollten zusätzlich auf Pityrosporum ovale getestet werden [102].

Tab. 3

anzeigt, dass eine Person sensibilisiert ist, beweisen diese Ergebnisse nicht, dass der Kontakt mit dem betreffenden Allergen signifikante klinisch-allergische Symptome hervorruft. Streng genommen kann das Ursachen-Wirkungsverhältnis zwischen Allergenexposition und klinischen Symptomen nur durch kontrollierte Allergenprovokation bestätigt werden. Jedoch ist es in der täglichen Praxis üblich, bei Allergietests den positiven Prick-Test [29-33] bzw. das Vorkommen von spezifischem IgE [38-41] gegen relevante Umweltallergene im Serum und eine unterstützende klinische Anamnese als Nachweis für eine allergie-bedingte Erkrankung zu verwenden.

Je höher die Werte spezifischer IgE-Antikörper liegen, desto stärker besteht eine Assoziation zu klinischen Erkrankungen [38-41]. Sowohl beim Prick-Test als auch bei den In-vitro-Tests hängt es von der Qualität des verwendeten Extrakts und der technischen Nachweisgrenze des Tests ab, ob eine Sensibilisierung festgestellt werden kann.

4. Bedeutung der Allergiediagnostik

Allergiediagnostik stellt hinsichtlich der folgenden Punkte eine äußerst wichtige Voraussetzung für die spezifische Allergiebehandlung dar:

1. Frühzeitige Identifizierung von Kleinkindern mit erhöhtem Risiko für eine spätere Entwicklung allergischer Erkrankungen
2. Spezifische Allergiebehandlung
 - Spezifische Maßnahmen zur Allergenkarenz
 - Entsprechende Pharmakotherapie
 - Spezifische Immuntherapie

4.1. Frühzeitige Identifizierung von Kleinkindern mit erhöhtem Risiko einer späteren Entwicklung allergischer Erkrankungen

Kinder mit frühzeitiger Entwicklung einer IgE-Sensibilisierung gegen Kuhmilch- oder Hühnereiweiß oder einer frühen Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene [13-16] tragen ein höheres Risiko für

die spätere Entwicklung allergischer Erkrankungen. Eine frühzeitige Identifizierung von Kindern mit Nahrungsmittelallergie und atopischem Ekzem kann Chancen bieten, die Entwicklung von Asthma zu vermeiden. Einige wenige Studien sind zu dem Schluss gelangt, dass eine medikamentöse Intervention mit H₁-Antihistaminika das Auftreten von Giemen bei Kleinkindern, die zunächst nur an atopischem Ekzem leiden, reduzieren kann [64, 65]. Die Ergebnisse dieser Studien bedürfen jedoch der weiteren Bestätigung.

4.2. Spezifische Allergiebehandlung

4.2.1. Allergenkarenz

Die Vermeidung der Allergenexposition ist eine nahe liegende Methode der Behandlung allergischer Erkrankungen wie z. B. des allergischen Asthmas, wenn das auslösende Allergen identifiziert und eine effektive Vermeidung praktisch durchführbar ist. Die Stichhaltigkeit dieses Konzepts zeigt sich daran, dass die Allergenkarenz im Gebirge die Lungenfunktion verbessert und die Marker einer allergischen Entzündung bei allergischem Asthma normalisiert [66-70]. Kontrollierte randomisierte Studien haben gezeigt, dass Maßnahmen zur Allergenvermeidung (insbesondere im Fall der Hausstaubmilbe und der Tierallergene) sowohl zu einer Verringerung der Allergenmenge als auch zu einer verbesserten Kontrolle der Erkrankung, z. B. durch eine reduzierte Notwendigkeit der Pharmakotherapie, beitragen [62, 69-88]. Eine völlige Meidung der von Haustieren ausgehenden Allergene ist nicht möglich, da sich diese Allergene überall befinden und in vielen Bereichen außerhalb der häuslichen Umgebung anzutreffen sind. Gelegentlich ist die Entfernung solcher Tiere aus der häuslichen Umgebung besonders wichtig. Diese Empfehlung erfordert zumindest eine mit Haut-Prick-Test oder spezifischem IgE nachgewiesene Sensibilisierung [26].

4.2.2. Pharmakotherapie

Eine spezifische Allergiediagnostik ist für die meisten allergischen Krankheitsbilder unabdingbare Voraussetzung zur Erstellung eines allergologischen Therapieplans (Beginn und Dauer der Behand-

lung, Art und Applikation des Pharmakons, Beachtung von Nebenwirkung und Compliance) [26].

4.2.3. Spezifische Immuntherapie (SIT)

In vielen Studien wurde die therapeutische Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis nachgewiesen. Metaanalysen zeigen, dass sich durch die Anwendung einer SIT eine Verringerung von Asthmasymptomen im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe erzielen lässt [90]. Eine klinische Verbesserung tritt oft schon im ersten Behandlungsjahr ein und es kommt zu einer deutlich reduzierten Reaktivität der Haut und des Schockorgans. Früh nachweisbare immunologische Phänomene sind z. B. ein IL-10-Anstieg mit T-Zell-Anergie und eine verringerte Ausschüttung von Histamin durch die Basophilen. Der wichtigste immunologische Langzeiteffekt besteht in einem Switch des allergen-induzierten Zytokin-Profiles von einer Th2- zu einer Th1-Dominanz [91].

Die SIT stellt eine wirkungsvolle frühzeitige Interventionsstrategie dar. Die Wirksamkeit von SIT mit subkutanen Injektionen bei allergischem Asthma wurde in kontrollierten randomisierten Studien mit Extrakten aus Hausstaubmilben, Pollen und Tierallergenen (Katze) bewiesen. Es wurde eine signifikante Reduzierung von Asthmasymptomen und -medikation sowie eine Reduzierung sowohl der unspezifischen als auch der allergen-spezifischen Hyperreagibilität der Atemwege gezeigt [90, 92]. Bei einer kürzlich durchgeführten Studie fand man heraus, dass durch eine dreijährige Therapie mit Pollen-Allergenen bei Kindern mit rein saisonal auftretender allergischer Rhinitis die Anzahl der Kinder, die später Asthma entwickeln, gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe [93] signifikant reduziert werden kann und dass durch die SIT das Einsetzen neuer Sensibilisierungen möglicherweise verhindert wird [94].

Die Ergebnisse der placebo-kontrollierten Doppelblindstudien zur Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie (SLIT) sind weiterhin uneinheitlich. In einer Übersichtsarbeit waren von 23 Studi-

Kreuzallergien		
Allergene	Häufige Kreuzallergien zu	Evidenzgrad ¹
Birke	Apfel, Haselnuss, Karotte, Kartoffel, Sellerie, Kirsche, Pfirsich und andere Nahrungsmittel	II
Beifuß	Sellerie, Karotte, Fenchel, Petersilie, Koriander, Senf	II
Gräser	Kartoffel, Tomate, Getreidemehle, Erdnuss	II
Kuhmilch	Ziegenmilch, Schafmilch, Rindfleisch	II
Erdnuss	Baumnüsse, Sojabohne, grüne Bohne, Linsen	II
Linsen	Erdnuss, Sojabohne	II
Latex	Bananen, Avocado, Papaya, Kiwi, Kastanie, Ficus benjamina	II
Kreuzreaktivität im Hautpricktest oder in der Serologie ist nicht notwendigerweise mit klinischen Symptomen assoziiert. Diese sollten gegebenenfalls durch eine Provokation überprüft werden.		
¹ Entsprechend der Literatur 22-24		

Tab. 4

en bei Kindern und Erwachsenen, die zwischen 1990 und 2002 publiziert wurden, sechs statistisch und klinisch positiv, acht fraglich positiv und neun negativ [95]. Hier sind weitere vergleichende Studien erforderlich.

5. Praxis der Allergiediagnostik

Der Umfang der Allergiediagnostik hängt vom Alter des Kindes, der Familienanamnese und der Art der Symptome einschließlich möglicher jahreszeitlich bedingter oder tageszyklischer Variationen ab. Unter Berücksichtigung der Evidenz lässt sich je nach Art der Manifestation und je nach Schweregrad eine generelle Empfehlung zur Allergiediagnostik angeben (Tab. 2). In Tab. 3 werden für die vorgeschlagenen Allergietests die relevanten Allergene je nach Altersgruppe beschrieben. Werden Kinder zur spezifischen Allergiediagnostik altersentsprechend getestet, können zur Beurteilung der Sensibilisierung, die eine atopische Konstitution widerspiegelt, zusätzliche Tests in Frage kommen. Es erscheint sinnvoll, für das diagnostische Vorgehen im Weiteren eine arbiträre Aufteilung der Altersgruppen vorzunehmen.

5.1. Kinder ≤ 4 Jahre

- In der frühen Kindheit tritt eine Nah-

rungsmittelallergie häufiger auf als eine Inhalationsallergie. Kinder mit Nahrungsmittelallergie weisen neben gastrointestinalen Symptomen als Begleiterscheinung fast immer Symptome an zwei oder mehr Organsystemen auf (Tab. 2). Die Kuhmilchallergie ist die häufigste bei kleinen Kindern auftretende Nahrungsmittelallergie, gefolgt von Allergien gegen Hühnererei, Getreideprodukte, Soja und Nüsse (Tab. 3).

- Bei atopischem Ekzem mit persistierender oder rezidivierender Symptomatik ist in 30 Prozent, bei schwerem Ekzem bis 50 Prozent, mit einer Allergie auf Nahrungsmittel zu rechnen [96], wobei meist nur ein oder wenige Nahrungsmittel verursachend sind.
- Neben Nahrungsmittelallergenen können auch Inhalationsallergene eine Rolle für die Ekzemausprägung spielen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei atopischem Ekzem auf Grund der Hochregulation der IgE-Synthese häufig Polysensibilisierungen ohne klinische Relevanz vorkommen.
- Bei Kindern mit lang andauerndem Husten/Giemen/Dyspnoe, insbesondere beim Spiel bzw. bei körperlicher Aktivität und während der Nacht, sowie bei Kindern mit reduzierter körperlicher Belastbarkeit oder mehrmaligem Pneumonieverdacht (Tab. 2) sollten Aller-

gietests auf relevante Inhalationsallergene, insbesondere Milben und Katzen, durchgeführt werden (Tab. 3).

- Insektengiftallergie: siehe Kinder > 4 Jahre
- Eine allergische Rhinokonjunktivitis ist in den ersten Lebensjahren generell selten.

5.2. Kinder > 4 Jahren

- Mit zunehmendem Alter entwickeln Kinder Allergien gegen Inhalationsallergene, vor allem gegen Innenraumallergene (Hausstaubmilben, Haustiere) und später dann gegen Außenluftallergene wie Pollen und Schimmelpilze. Ein hoher Anteil an Asthmatikern (> 70 Prozent) leidet an einer Rhinokonjunktivitis [26] und 40 Prozent mit Rhinokonjunktivitis leiden an Asthma, was häufig unerkannt bleibt. Viele Asthmatiker leiden an perennialer Rhinokonjunktivitis und viele Kinder mit saisonaler Rhinitis und Konjunktivitis, d. h. etwa 30 bis 50 Prozent, entwickeln in der späten Kindheit auch Asthma [27]. Bei der typischen Rhinitis und Konjunktivitis (Heuschnupfen) im Frühjahr und Sommer kann zunächst eine symptomatische Behandlung ohne Allergietestung eingeleitet werden. Bei damit einhergehendem Pollenasthma und im Falle therapieresistenter Symptome (ungenügende Reaktion auf die Behandlung gemäß den ARIA-Richtlinien [26]) sollte eine Allergiediagnostik durchgeführt werden, um die Ursache der Erkrankung nachzuweisen bzw. auszuschließen und eine spezifische Therapie, z. B. Maßnahmen zur Allergenkarrenz oder eine spezifische Immuntherapie, zu ermöglichen.
- Asthma. Bei Verdacht auf Asthma bronchiale sollte unter anderem generell eine Allergiediagnostik durchgeführt werden (Tab. 2). Durch frühe Intervention (Eliminierung relevanter Allergene und Behandlung) kann eine verbesserte Kontrolle der Erkrankung erreicht und deren Fortschreiten möglicherweise verhindert werden [74].
- Atopisches Ekzem. Grundsätzlich sind die Empfehlungen für beide Altersgruppen ähnlich. Allerdings nehmen Nahrungsmittelallergien als Triggerfaktor

für atopisches Ekzem mit zunehmendem Alter ab, während Inhalationsallergene (z. B. Hausstaubmilben) an Bedeutung zunehmen [97] (Tab. 3).

- Urtikaria: Die akute Urtikaria wird selten durch eine Allergie verursacht, es sei denn, es besteht eine enge Verbindung mit der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel oder dem Kontakt mit spezifischen Allergenen. Bei der rezidivierenden akuten oder chronischen Urtikaria sollten die wichtigsten Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene getestet werden.
- Reaktionen auf Insektenstiche. Bei Kindern sollten nur dann Tests auf Allergien gegen Insektengifte (Biene oder Wespe) vorgenommen werden, wenn systemische Reaktionen (z. B. Urtikaria, Atemwegs- und/oder kardiovaskuläre Symptome) auftreten (Tab. 2) [98, 99].
- Medikamentenallergie. Allergiediagnostik sollte bei Symptomen wie Juckreiz, Urtikaria, angioneurotischem Ödem, Asthma oder anaphylaktischem Schock durchgeführt werden. Haut- und In-vitro-Teste sind außer bei Penicillinallergien nicht zuverlässig, deshalb sind Provokationsuntersuchungen meist nicht zu umgehen. Makulopapulöse Exantheme stellen keine Indikation für eine Allergiediagnostik dar [100].
- Latexallergie. Allergiediagnostik ist primär bei Kindern indiziert, die zu den Risikogruppen für eine Latexallergie gehören (z. B. Spina bifida, Urogenitalfehlbildung, häufige Operationen). Die Symptome einer Latexallergie entsprechen denen anderer IgE-vermittelter Allergien. Bei einer Latexallergie können Kreuzreaktionen auf Bananen, Avocados, Kiwis, Kastanien, Papayas und Feigen bestehen. Es kommen Kreuzreaktionen auf Kartoffeln und Tomaten sowie Kreuzreaktionen auf den Ficus benjamina vor [101].
Kreuzallergien treten dann auf, wenn zwei oder mehr Allergene gemeinsame Epitope bzw. in manchen Fällen auch sehr ähnliche Epitope haben und sich daher an dieselben IgE-Antikörper binden. Dadurch kann es vorkommen, dass Patienten mit einer Sensibilisierung gegen ein Allergen auch auf ein anderes reagieren, ohne vor-

herigen Kontakt und Sensibilisierung. Die am häufigsten auftretenden Kreuzreaktionen zwischen Pollen und Nahrungsmitteln werden in Tab. 4 aufgeführt [44]. Zu den durch Kreuzreaktionen in Verbindung mit Pollen verursachten Symptomen gehören Juckreiz und Schwellungen in Mund und Rachenraum (orales Allergie-Syndrom). Die Kenntnis der Kreuzreaktionen spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Notwendigkeit und des Umfangs von Allergiediagnostik.

6. Schlussfolgerungen

Allergiediagnostik ist eine äußerst wichtige Voraussetzung sowohl für die frühzeitige Identifizierung von Kleinkindern mit erhöhtem Risiko einer späteren Entwicklung allergischer Erkrankungen als auch für die spezifische antiallergische Behandlung, einschließlich spezifischer Maßnahmen der Allergenkarrenz, Pharmakotherapie und SIT.

Im Allgemeinen sollte – sowohl an den Universitäten als auch postuniversitär – eine verbesserte allergologische Ausbildung der Hausärzte und ihrer Mitarbeiter, Fachärzte und Krankenschwestern gewährleistet sein. Zudem wird eine Sicherstellung und Stärkung der Zusammenarbeit zwischen den Fachärzten, Krankenhäusern, Allgemeinmedizinern und den örtlichen häuslichen Pflegediensten zum Wohle des einzelnen Patienten empfohlen. Dies wird dazu beitragen, eine gemeinsame Behandlung zu gewährleisten, die sowohl die Erstbehandlung als auch die fachärztliche Weiterbehandlung umfasst und es ermöglicht, dass jedes Kind und jeder Jugendliche zum richtigen Zeitpunkt der richtigen diagnostischen Maßnahme unterzogen wird, um so die bestmögliche evidenz-basierte Behandlung seiner allergischen Erkrankung sicherzustellen.

*Korrespondenz-Adresse:
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.
Rathausstr. 10, 52072 Aachen
Tel.: 0241-9800-486
Fax: 0241-9800-259
E-Mail: info@gpaev.de*

Literatur

1. Host A, Andrae S, Charkin C, Diaz-Vazquez S, Dreborg S, Eigenmann PA, Friedrichs F, Grinstead P, Lack G, Meylan G, Mglorianzi P, Muraro A, Nieto A, Niggemann B, Pascual C, Pouech M-G, Rance F, Rietschel E, Wickmann M (2003): Allergy testing in children: why, who, when and how?. *Allergy* 58 (7): 1-11 III
2. Sly RM (1999): Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82: 233-248. IV
3. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK (2001): Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 84: 20-23. III
4. Burr MK, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E (1989): Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 64: 1454-1456. III
5. Magnus P, Jaakkola JJ (1997): Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 314: 1795-1799. IV
6. Schultz LF (1993): Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 28: 719-723. III
7. Schultz LF, Diepgen T, Svensson A (1996): The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 34: 760-764. III
8. Schultz LF (1996): Atopic dermatitis: an increasing problem. *Pediatr Allergy Immunol* 7: 51-53. IV
9. Høst A, Halken S (2000): The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 55: 600-608. IV
10. Wahn U (2000): What drives the allergic march? *Allergy* 55: 591-599. IV
11. Halken S, Høst A (2000): The lessons of noninterventional and interventional prospective studies on the development of atopic disease during childhood. *Allergy* 55: 793-802. IV
12. Trindade JC (1998): The importance of diagnosis of allergy in early wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 9: 23-29. IV
13. Hattevig G, Kjellman B, Johansson SG, Björkstén B (1984): Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin Allergy* 14: 551-559. II
14. Høst A, Halken S (1990): A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 45: 587-596. II
15. Nickel R, Kulig M, Forster J et al (1997): Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 99: 613-617. II
16. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y (1996): Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 128: 834-840. II
17. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B (1987): Clinical symptoms and IgE responses to common food protein and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy* 17: 571-580. II
18. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J et al (2001): A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 56: 813-824. IV
19. O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE (1987): Late asthmatic responses. *Am Rev Dis* 136: 540-551. II
20. Durham SR, Craddock CF, Cookson WO, Benson MK (1988): Increases in airway responsiveness to histamine precede allergen-induced late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 82(5 Pt1): 764-70. III
21. Dreborg S (1996): Impact of allergen exposure on bronchial hyper-responsiveness. *Pediatr Allergy Immunol* 9 (Suppl): 14-7. IV
22. Harbour R, Miller J (2001): A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. *BMJ* 323 (7308): 334-6. IV
23. Bandolier Library. Bias in diagnostic testing. Levels of evidence. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/diagnosis/bias.html> (accessed 12 February 2003). IV
24. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendations. Updated May 2001. www.Indigojazz.co.uk/cebml/levels_of_evidence.asp (accessed 12 February 2003). IV
25. Eccles M, Fremantle N, Mason J (1998): North of England based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. Education and debate. *BMJ* 316: 1232-1235. IV
26. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2002; www.ginasthma.com. I
27. Bousquet J and the ARIA Workshop Group (2001): Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108 (5): 147-334. I
28. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A (1997): Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 195 (1): 10-9. IV
29. Dreborg S (1989): Skin tests used in type I allergy skin testing. Position paper prepared by the Subcommittee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 44 (Suppl): 22-59. IV
30. EAACI Subcommittee on Allergen Standardization and Skin Tests (1993): Position Paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 48 (Suppl): 48-82. IV
31. Position statement. Allergen skin testing. From the Board of Directors (1993): *J Allergy Clin Immunol* 92: 636-7. IV
32. Dreborg S (2001): Skin testing in allergen standardization and research. Dolen WK, editor. *Skin Testing. Immunol Allergy Clinics N Am* 21: 329-54. IV
33. Dreborg S (2001): Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. *Pediatr Allergy Immunol* 12 (Suppl) 14: 24-30. IV
34. Kjellman NM, Johansson SG, Roth A (1976): Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy* 6 (1): 51-59. II
35. Zetterstrom O, Johansson SG (1981): IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy* 36 (8): 537-47. III
36. Kulig M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, Lau S, Wahn V, Zepp F, Wahn U (1999): Serum IgE levels during the first 6 years of life. *J Pediatr* 134: 453-8. III
37. Liappis N, Schlebusch H, Niesen M (1992): Reference values for IgE concentration in serum of children. Method: ImmunoCAP-FEIA system. *Monatsschr. Kinderheilkd* 140 (5): 300-2. III
38. Ahlstedt S (2002): Understanding the usefulness of specific IgE tests in allergy. *Clin Exp Allergy* 32: 11-6. IV
39. Yman L (2001): Standardization of in vitro methods. *Allergy* 56 (Suppl 67): 70-4. III
40. Dolen WK (1999): Skin testing and immunoassays for allergen-specific IgE: a workshop report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82: 407-12. IV
41. Sanz ML, Prieto I, Garcia BE et al (1996): Diagnostic reliability considerations of specific IgE determination. *J Invest Allergol Clin Immunol* 6: 152-61. IV
42. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA et al (2000): Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 105: 1077-84. IV
43. Sampson HA (2001): Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 107: 891-6. II
44. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Ortolani C, Aas K et al (1995): Adverse reactions to foods: position paper. *Allergy* 50: 623-635. IV
45. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA (1994): Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 5: 11-13. IV
46. Eigenmann PA, Sampson HA (1998): Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 9 (4): 186-91. III
47. Sampson HA (1999): Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 103: 981-9. IV
48. Sampson HA and Ho DG (1997): Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 100: 444-51. II
49. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M (2001): Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 107 (1): 185-0. II
50. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M (2002): Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 110(2): 304-9. III
51. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B (2001): Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 107: 548-53. III

52. Medillo G, Aas K, Cartier A, Davies RJ, Debelic M, Dreborg S, Kerrebijn KF, Lassen A, Pinto Mendes J, Rizzo A, Rosenthal RR, Tateishi S, Corsico R (1991): Guidelines for the standardization of bronchial provocation test with allergens. *Allergy* 46: 321-329. IV
53. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenker WW, Rasman AJ, Wagenmann M (2002): Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege. *Allergo J* 11: 29-36. IV
54. Isolauri E, Turjanmaa K (1996): Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 97: 9-15. III
55. Niggemann B, Reibel S, Wahn U (2000): The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 55: 281-5. III
56. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimon K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, Syvanen P, Valovirta E, Varjonen E (1999): The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tool in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 54 (8): 837-42. III
57. Nolte H, Schiøtz O, Stahl Skov P (1987): A new glass microfibre-based histamine analysis for allergy testing in children. Results compared with conventional leucocyte histamine release assay, skin prick test, bronchial provocation test and RAST. *Allergy* 42: 366-73. III
58. Østergaard PA, Ebbesen F, Nolte H, Stahl Skov P (1990): Basophil histamine release in the diagnosis of house dust mite and dander allergy of asthmatic children. Comparison between prick test, RAST, basophil histamine release and bronchial provocation. *Allergy* 45: 1-5. IV
59. De Weck AL, Stadler BM, Urwyler A, Wehner HU, Buhlmann RP (1993): Cellular allergen stimulation test (CAST) – a new dimension in allergy diagnostics. *Allergy Clin Immunol News* 5: 9-14. III
60. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, Beischer D, Ihorst G, Kamin W, Zielen S, Bez C, Friedrichs F, von Berg A, Gerold K, Hamelmann E, Hultsch T, Kuehr J (2002): The effect of anti-IgE treatment on *in vitro* leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 110: 728-35. II
61. Cahen YD, Maly FE, Wüthrich B (1997): Cellular antigen stimulation Test (CAST). Verwendbarkeit in der Diagnostik von Insektengiftallergien. *Schweiz Med Wochenschr* 127: 5-11. IV
62. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, Østerballe O, Veggerby C, Poulsen LK (2003): Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 111 (1): 169- 176. I
63. Munir AK, Einarsson R, Schou C, Dreborg SK (1993): Allergens in school dust I. The amount of the major cat (Fel d I) and dog (Can f I) allergens in dust from Swedish schools in high enough to probably cause perennial symptoms in most children with asthma who are sensitized to cat and dog. *J Allergy Clin Immunol* 91 (5): 1067-74. III
64. Wahn U, ETAC Study Group (1998): Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 9: 116-24. I
65. Bustos GJ, Bustos D, Bustos GJ, Romero O (1995): Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 25 (6): 568-73. II
66. Boner AL, Niero E, Antolini I, Valetta EA (1985): Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurini 1756 m). *Ann Allergy* 54: 42-5. II
67. Piacentini GL, Vincentini L, Mazzi P, Chilosi M, Martinati L, Boner AL (1998): Mite-antigen avoidance can reduce bronchial epithelial shedding in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 28: 561-7. II
68. Piacentini GL, Martinati L, Mingoni S, Boner AL (1996): Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with asthmatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97: 1079-84. II
69. Piacentini GL, Martinati L, Fornari A, Comis A, Carceri L, Boccagni P et al (1993): Antigen avoidance in a mountain environment: Influence on basophil releasability in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 92: 644-50. II
70. Grootendorst DC, Dahlen SE, Van Den Bos JW, Duijverman EJ, Veselic-Charvat M, Vrijlandt EJ et al (2001): Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 31 (3): 400-8. II
71. Nishioka K, Yasueda H, Saito H (1998): Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 101 (1 Pt 1): 28-32. II
72. Harving H, Korsgaard J, Dahl R (1994): Clinical efficacy of reduction in house-dust mite exposure in specially designed, mechanically ventilated "healthy" homes. *Allergy* 49 (10): 866-70. II
73. Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Korsgaard J, Johansen N, Sundell J (1994): Mite allergens during 18 months of intervention. *Allergy* 49 (2): 114-9. II
74. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettnner P, Schou C, Wahn U (1992): Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 90 (1): 135-8. II
75. Marks GB, Tovey ER, Green W, Shearer M, Salome CM, Woolcock AJ (1994): House dust mite allergen avoidance: a randomized controlled trial of surface chemical treatment and encasement of bedding. *Clin Exp Allergy* 24 (11): 1078-83. II
76. Marks GB, Tovey ER, Toelle BG, Wachinger S, Peat JK, Woolcock AJ (1995): Mite allergen (Der p 1) concentration in houses and its relations to the presence and severity of asthma in a population of Sydney school-children. *J Allergy Clin Immunol* 96 (4): 441-8. II
77. Marks GB, Tovey ER, Green W, Shearer M, Salome CM, Woolcock AJ (1995): The effect of changes in house dust mite allergen exposure on the severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 25 (2): 114-8. II
78. Weeks J, Oliver J, Birmingham K, Crewes A, Carswell F (1995): A combined approach to reduce mite allergen in the bedroom. *Clin Exp Allergy* 25 (12): 1179-83. II
79. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS (1996): Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 347 (8993): 15-8. I
80. Carswell F, Birmingham K, Oliver J, Crewes A, Weeks J (1996): The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children – a double-blind controlled trial. *Clin Exp Allergy* 26(4): 386-96. I
81. Frederick JM, Warner JO, Jessop WJ, Enander I, Warner JA (1997): Effect of a bed covering system in children with asthma and house dust mite hypersensitivity. *Eur Respir J* 10(2): 361-6. II
82. Van der Heide S, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG (1997): Allergen reduction measures in houses of allergic asthmatic patients: effects of air-cleaners and allergen-impermeable mattress covers. *Eur Respir J* 10 (6): 1217-23. II
83. Shapiro GG, Wighton TG, Chinn T, Zuckman J, Eliasen AH, Picciano JF et al (1999): House dust mite avoidance for children with asthma in homes of low-income families. *J Allergy Clin Immunol* 103 (6): 1069-74. II
84. Cloosterman SG, Scherer TR, Bijl-Hofland ID, van der HS, Brunekreef B, Van Den Elshout FJ et al (1999): Effects of house dust mite avoidance measures on Der p 1 concentrations and clinical condition of mild adult house dust mite-allergic asthmatic patients, using no inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 29 (10): 1336-46. II
85. Warner JA, Frederick JM, Bryant TN, Weich C, Hunter C, Stephen FR et al (2000) Mechanical ventilation and high-efficiency vacuum cleaning: A combined strategy of mite and mite allergen reduction in the control of mite-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105: 75-82. II
86. Vanlaar CH, Peat JK, Marks GB, Rimmer J, Tovey ER (2000): Domestic control of house dust mite allergen in children's beds. *J Allergy Clin Immunol* 105 (6 Pt 1): 1130-3. IV
87. Carswell F, Oliver J, Weeks J (1999): Do mite avoidance measures affect mite and cat airborne allergens? *Clin Exp Allergy* 29 (2): 193-200. III
88. Holm L, Ohman S, Bengtsson A, Hage-Hamsten M, Scheynius A (2001): Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis – a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy* 56 (2): 152-8. II
89. Gotzsche PC, Johansen HK, Burr M, Hammarquist C (2002): House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD001187. I
90. Abramson R, Puy R, Weiner JM (1999): Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 54: 1022-41. I
91. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ et al (1993): Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 92 (2): 644-51. III
92. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM (2000): Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD001186. I
93. Moller C, Dreborg S, Ferdouisi HA, Hallken S, Host A, Jacobsen L et al (2002): Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rh-

- noconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 109 (2): 251-6. II
94. Des Roches AD, Paradi L, Menardo JL, Bouges S, Daurés J-P, Bousquet J (1997): Immunotherapy with a standardized dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol 99: 450-3. II
95. Malling HJ (2002): Is sublingual immunotherapy clinically effective? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2: 523-531. I
96. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA (1998): Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 101: e8. II
97. Nickel R, Lau S, Niggemann B, Grüber C, von Mutius E, Illi S, Kulig M, Wahn U, and the MAS Group (2002): Messages from the German Multicentre Allergy Study. Pediatr Allergy Immunol 13 (Suppl 15): 7-10. III
98. Rueff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D, für die Arbeitsgruppe Insektengiftallergie (2000): Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespen-giftallergie. Allergo J 9: 458-472. II
99. Müller UR (1998): Hymenoptera venom hypersensitivity: an update. Clin Exp. Allergy 28: 4-6. II
100. Salkin AR, Cuddy PG, Foxworth JW (2001): The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA 285: 2498-505. II
101. Brehler R, Kutting B (2001): Natural rubber latex allergy. Arch Intern Med 161: 1057-1064. IV
102. Devos SA, van der Valk PGM (2000): The relevance of skin prick tests for Pityrosporum ovale in patients with head and neck dermatitis Allergy 55: 1056-1058. II

I-II-III-IV: Evidenzgrad entsprechend der Lit. 22-24

Wir danken der Firma Pharmacia für die finanzielle Unterstützung der Arbeitssitzung in Velen (Westfalen) am 11. und 12. April 2003.