

Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien

Schlüsselwörter
Allergie – Nah-
rungsmittel – Dia-
gnostik – Therapie
– Prävention

S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), dem Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), dem Berufsverband Oecotrophologie e.V. (VDOE) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Entwicklungsstufe
S2k

**AWMF-Leitlinien-
Register-Nummer**
061–031

Fertigstellung
27. März 2015

Gültigkeit
bis 31. Juni 2018

ICD-10-Nummern
T78.1

Englische Fassung
<http://link.springer.com/journal/40629>

MARGITTA WORM¹, IMKE REESE², BARBARA BALLMER-WEBER³, KIRSTEN BEYER⁴, STEPHAN C. BISCHOFF⁵, MARTIN CLASSEN⁶, PETER J. FISCHER⁷, THOMAS FUCHS⁸, ISIDOR HUTTEGGER⁹, UTA JAPPE¹⁰, LUDGER KLIMEK¹¹, BERTHOLD KOLETZKO¹², LARS LANGE¹³, UTE LEPP¹⁴, VERA MAHLER¹⁵, ALEXANDER NAST¹, BODO NIGGEMANN⁴, UTE RABE¹⁶, MARTIN RAITHEL¹⁷, JOACHIM SALOGA¹⁸, CHRISTIANE SCHÄFER¹⁹, SABINE SCHNADT²⁰, JENS SCHREIBER²¹, ZSOLT SZÉPFALUSI²², REGINA TREUDLER²³, MARTIN WAGENMANN²⁴, BERNHARD WATZL²⁵, THOMAS WERFEL²⁶, TORSTEN ZUBERBIER¹, JÖRG KLEINE-TEBBE²⁷

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ²Ernährungsberatung und -therapie, Schwerpunkt Allergologie, München, Deutschland; ³Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Schweiz; ⁴Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ⁵Institut für Ernährungsmedizin und Prävention, Universität Hohenheim, Stuttgart, Deutschland; ⁶Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Links der Weser gGmbH, Bremen, Deutschland; ⁷Praxis für Kinder- und Jugendmedizin m. S. Allergologie und Kinderpneumologie, Schwäbisch Gmünd, Deutschland; ⁸Hautklinik, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland; ⁹Klinik für Kinder- und

Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburger Landeskliniken, Salzburg, Österreich; ¹⁰Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland; ¹¹Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland; ¹²Abteilung Stoffwechsel und Ernährung, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; ¹³Kinder- und Jugendmedizin, St.-Marien-Hospital, Bonn, Deutschland; ¹⁴Praxis für Lungenheilkunde und Allergologie, Buxtehude, Deutschland; ¹⁵Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland; ¹⁶Abteilung für Asthma und Allergologie, Fachklinik für Pneumologie, Johanniter-Krankenhaus Treuenbrietzen gGmbH, Treuenbrietzen, Deutschland; ¹⁷Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Universität Erlangen, Deutschland; ¹⁸Hautklinik, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland; ¹⁹Allergologische Schwerpunktpraxis, Ernährungstherapie, Hamburg, Deutschland; ²⁰Deutscher Allergie- und Asthmabund, Mönchengladbach, Deutschland; ²¹Pneumologie, Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Deutschland; ²²Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²³Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, Deutschland; ²⁴Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland; ²⁵Max-Rubner-Institut, Physiologie und Biochemie der Ernährung, Karlsruhe, Deutschland; ²⁶Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; ²⁷Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin, Deutschland

Zitierweise: Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Claßen M, Fischer PJ, Fuchs T, Huttegger I, Jappe U, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lepp U, Mahler V, Nast A, Niggemann B, Rabe U, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, Schnadt S, Schreiber J, Szépfalusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Watzl B, Werfel T, Zuberbier T, Kleine-Tebbe J. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. S2K-Guidelines of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). Allergo J Int 2015;24:256–93

DOI: 10.1007/s40629-015-0070-4

Präambel

Die vorliegende Leitlinie aktualisiert und fasst bereits publizierte AWMF-S1- und S2-Leitlinien zu verschiedenen Aspekten der Nahrungsmittelallergie zusammen [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Sie berücksichtigt die methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie [8]. Die DELBI-Kriterien finden Berücksichtigung [9].

Die Empfehlungsstärken der einzelnen Empfehlungen werden in dieser Leitlinie durch standardisierte Formulierungen ausgedrückt (**Tab. 1**) [10].

Die Leitlinie basiert auf der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Nahrungsmittelallergie der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [11] und systematischen Reviews der EAACI [12, 13] aus dem Jahr 2014, für die eine systematische Literatursuche in PubMed, Metaanalysen, klinische Studien und andere wissenschaftliche Untersuchungen zusammengestellt wurden. Die Konsentierung der vorliegenden Leitlinie erfolgte unabhängig von der europäischen Leitlinie durch ein deutschsprachiges Expertengremium.

1. Epidemiologie und häufigste Auslöser der Nahrungsmittelallergie

Wie werden Nahrungsmittelallergien nach ihrem Sensibilisierungsweg differenziert?

Wie häufig sind Nahrungsmittelallergien?

Was sind die Risikofaktoren einer Nahrungsmittelallergie?

Wie ist die Prognose einer Nahrungsmittelallergie?

Was sind die häufigsten Nahrungsmittelallergien?

1.1. Klassifikation

Immunglobulin-E(IgE)-vermittelte Nahrungsmittelallergien werden in primäre und sekundäre Nah-

rungsmittelallergien eingeteilt, die unterschiedlich schwer verlaufen können.

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

1.2. Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien ist regional unterschiedlich und in einigen Ländern in den letzten Jahren angestiegen. So hat sich die Häufigkeit der Erdnuss- und Baumnussallergie in den letzten Jahrzehnten in den USA verdreifacht [14]. Eine Nahrungsmittelallergie führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen und kann in seltenen Fällen tödlich verlaufen [15]. Um die ...

- Inzidenz,
- Prävalenz,

— aktuellen Entwicklungen,
 — potenziellen Risiken sowie
 — prognostischen Faktoren ...
 zur Nahrungsmittelallergie in Europa abzuschätzen, wurden im Zeitraum von 2000 bis 2012 publizierte Studien zu dieser Frage im Sinn einer Metaanalyse ausgewertet [16]. Die Punktprävalenz von selbst berichteter Nahrungsmittelallergie war ungefähr sechsmal höher als bei einer durch Provokationstestung überprüften Nahrungsmittelallergie. Die Prävalenz der primären Nahrungsmittelallergie war grundsätzlich bei Kindern höher als bei Erwachsenen. Die Zunahme der Häufigkeit sekundärer Nahrungsmittelallergien bei Erwachsenen infolge von Kreuzreaktionen mit Inhalationsallergenen ist auch auf ein erhöhtes Bewusstsein und verbesserte Diagnostik zurückzuführen.

Studien zur Epidemiologie der Nahrungsmittelallergien in Deutschland liegen begrenzt vor. Eine Untersuchung von 2004 ergab eine Prävalenz der Nahrungsmittelallergie, gesichert durch doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation, von 3,7% bei Erwachsenen [17] und von 4,2% bei Kindern [18]. Eine aktuelle Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DGES),

Abkürzungen

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology	KI	Konfidenzintervall
AGATE	Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation	KU	Kontakturtikaria
ASS	Acetylsalicylsäure	LJ	Lebensjahr
BAT	Basophilenaktivierungstest	LMIV	Lebensmittelinformationsverordnung
BK	Berufskrankheit	LoQ	Limit of quantation
CCD	Cross-reactive carbohydrate determinants	LTP	Lipidtransferprotein
CSACI	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology	MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
DBPCFC	Double-blind placebo-controlled food challenge	NPV	Negative predictive value
DGES	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland	NSAID	Nichtsteroidale Entzündungshemmer
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	nsLTP	Non-specific lipid transfer protein
EGID	Eosinophilic gastrointestinal disorders	OAS	Orales Allergiesyndrom
FPIES	Food protein-induced enterocolitis syndrom	OIT	Orale Immuntherapie
HMW	High molecular weight	PKD	Proteinkontaktdermatitis
IgE	Immunglobulin E	PPI	Protonenpumpeninhibitor
IgG	Immunglobulin G	PPV	Positive predictive value
GÖR	Gastroösophagealer Reflux	PR-10	Pathogenesis-related protein family 10
		SCIT	Subkutane Immuntherapie
		SIT	Spezifische Immuntherapie
		SLIT	Sublinguale Immuntherapie
		WDEIA	Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis

durchgeführt im Zeitraum 2008 bis 2012, ergab eine Lebenszeitprävalenz der Nahrungsmittelallergie von 6,4 % bei Frauen und 2,9 % bei Männern sowie für die Gesamtkohorte der Erwachsenen von 4,7 % (95 %-Konfidenzintervall 4,1–5,4) [19].

Zusammenfassend ergibt sich für die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie in Deutschland folgendes:

- vermutet: ~20 %,
- durch Provokation bestätigt (2004):
- Kinder: 4,2 %,
- Erwachsene: 3,7 %.

1.3. Risikofaktoren

Gegenwärtig gibt es keine konsistenten Risiko- oder prognostischen Faktoren für die Entwicklung oder den Verlauf einer Nahrungsmittelallergie. Die Häufigkeit einer Nahrungsmittelallergie wird durch folgenden Variablen beeinflusst:

- Geschlecht,
 - Alter,
 - Wohnort/geografische Lage,
 - familiäre Atopieanamnese,
 - Vorhandensein anderer allergischer Erkrankungen.
- Geografisch betrachtet lag die höchste Prävalenz der Nahrungsmittelallergie bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen in Nord-West-Europa. Eine geringere Häufigkeit der selbst berichteten und bestätigten Nahrungsmittelallergie wurde in Südeuropa gefunden. Die Autoren der Metaanalyse empfehlen eine vorsichtige Interpretation der Daten zur Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie aufgrund der Heterogenität der Studien bzgl. methodischer oder diagnostischer Unterschiede innerhalb einer und zwischen (unterschiedlichen) geografischen Region(en) Europas.

Aus verschiedenen Gründen lässt sich die Häufigkeit von Nahrungsmittelallergien schwer ermitteln. Hierzu gehören:

- Vorhandensein von Augmentationsfaktoren (Faktoren, die das Auftreten von Symptomen einer Nahrungsmittelallergie begünstigen),
- z. T. mangelhafte Reproduzierbarkeit von glaubhaft beschriebenen Symptomen,
- Vorkommen versteckter Allergene und neuartiger Lebensmittel,
- unzureichende Kenntnis von Schwellenwerten,
- mangelnde Berücksichtigung individueller Sensibilisierungsprofile,
- natürliche Toleranzentwicklung und Neuentstehung von Allergien in unterschiedlichen Lebensaltern.

1.4. Prognose

Daten zum Verlauf einer Nahrungsmittelallergie zeigen, dass die frühkindliche Milcheiweißallergie eine gute Prognose im Sinn einer spontanen

Tab. 1: Empfehlungsstärken

Empfehlungsstärke	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

Toleranzentwicklung hat, während Erdnuss- und Baumnussallergien oft bis in das Erwachsenenalter persistieren. Weitere Studien sind notwendig, um die Langzeitprognose einer Nahrungsmittelallergie zukünftig besser zu definieren.

1.5. Hauptauslöser einer Nahrungsmittelallergie je nach Lebensalter

Die häufigsten Auslöser einer Nahrungsmittelallergie sind bei Kindern und Jugendlichen Milch- und Hühnereiweiß, Soja, Weizen, Erdnuss und Baumnüsse, bei Erwachsenen pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene (Apfel und anderes Kern- und Steinobst inkl. Hartschalenobst (siehe auch **Tab. 6**), Gemüse (Sellerie, Möhre) sowie Weizen, Krusten- und Schalentiere. Das Profil von Nahrungsmittelallergenen als Auslöser schwerer allergischer Reaktionen ist exemplarisch in **Abb. 1** dargestellt.

Kernaussagen

Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie ist altersabhängig. Eine Studie zur Prävalenz der Nahrungsmittelallergie in Deutschland zeigt eine Häufigkeit von 4,2 % bei Kindern und 3,7 % bei Erwachsenen.

starker Konsens

Bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie gibt es primäre (vorwiegend frühkindliche) und sekundäre (vorwiegend pollenassoziierte) Allergien, die in ihrer Schwere unterschiedlich verlaufen.

Konsens

Eine Nahrungsmittelallergie kann die Lebensqualität stark einschränken und in seltenen Fällen tödlich verlaufen.

Konsens

Worm, Jappe

2. Prävention von Nahrungsmittelallergien

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

Primärprävention hat zum Ziel, das Risiko für das Auftreten von allergischen Sensibilisierungen und allergischen Erkrankungen zu vermindern.

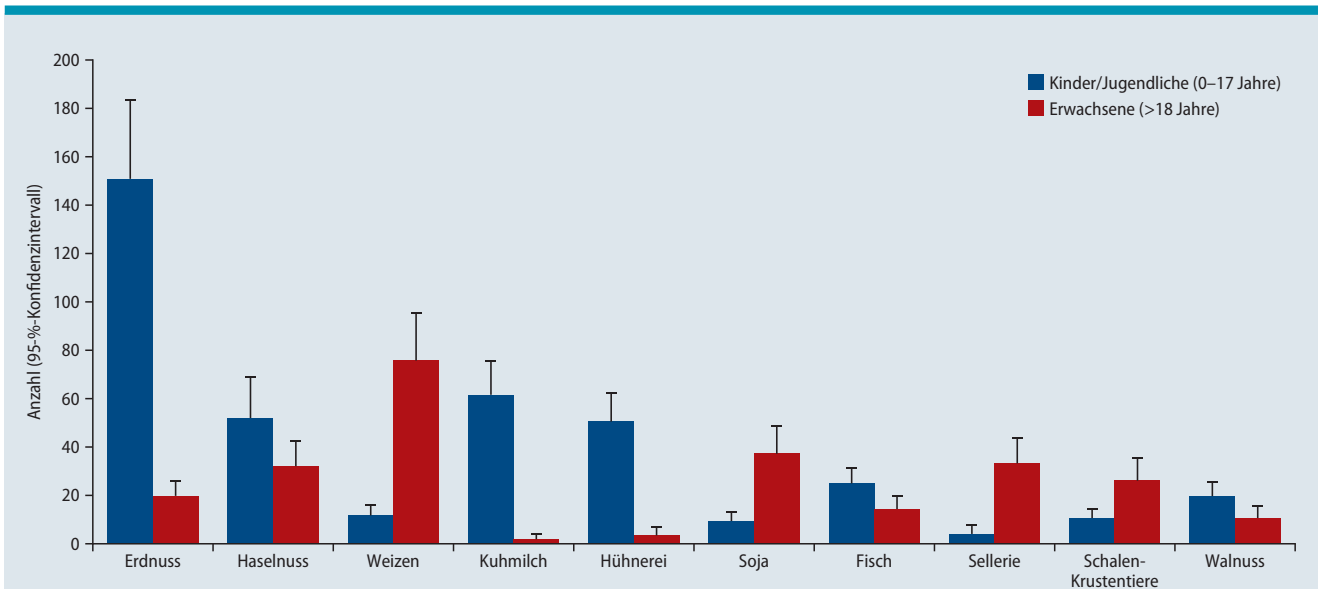


Abb. 1: Nahrungsmittelallergene als Auslöser in verschiedenen Altersgruppen [20] (n = 665, Kinder und Jugendliche 0–17 Jahre, Erwachsene ab 18 Jahre); Fälle aus dem Anaphylaxie-Register (1. Januar 2006 bis 31. März 2013)

Dazu werden entweder ursächliche oder prädisponierende Faktoren verändert oder die Toleranz des Einzelnen erhöht. Bei der Prävention allergischer Erkrankungen betreffen einige wenige Empfehlungen ausschließlich Risikopersonen, bei denen Vater, Mutter und/oder Geschwister bereits von einer allergischen Erkrankung betroffen sind. Die meisten Empfehlungen sind auch für Nichtrisikopersonen geeignet.

Seit 2004 gibt es eine deutsche evidenzbasierte und konsentrierte S3-Leitlinie in Deutschland zur Allergieprävention, die 2009 [21] und 2014 aktualisiert wurde [22]. Die Empfehlungen umfassen die Bereiche:

- Stillen,
- Ernährung von Mutter und Kind,
- Exposition gegenüber Inhalationsallergenen oder Luftschadstoffen im Innen- und Außenraum inkl. Tabakrauch,
- Tierhaltung,
- Impfen und
- Geburtsverfahren.

Die hier unterstützten Empfehlungen (Empfehlungsgrad: A bis C) lauten im Einzelnen:

- voll Stillen über die ersten vier Monate (A),
- Gabe hydrolysiertes Säuglingsnahrung an Risikokinder in den ersten vier Lebensmonaten, wenn nicht oder nicht ausreichend gestillt werden kann (A),
- keine diätetische Restriktion bei Mutter (Schwangerschaft/Stillzeit) (A) und Kind (B) aus Gründen der Primärprävention,

- keine Verzögerung der Beikost (A),
- Verzehr von Fisch durch Mutter und Kind (B),
- Vermeidung von Übergewicht/Fettleibigkeit (A),
- keine spezifischen Maßnahmen zur Hausstaubmilbenallergenreduktion im Rahmen der Primärprävention (B),
- keine Einschränkung der Haustierhaltung bei Nichtrisikokindern, keine Anschaffung von Katzen bei Risikokindern (B),
- Vermeidung eines Innenraumklimas, das Schimmelpilzwachstum begünstigt (hohe Luftfeuchtigkeit, mangelnde Ventilation) sowie Minimierung der Exposition von Innenraumluftschadstoffen (B),
- Minimierung der Exposition gegenüber kraftfahrzeugbedingten Emissionen (B),
- Vermeidung aktiver und passiver Exposition gegenüber Tabakrauch – bereits während der Schwangerschaft (A),
- Impfen nach STIKO-Empfehlungen für alle Kinder, unabhängig vom Allergierisiko empfohlen (A).
- Bei der Wahl des Geburtsverfahrens sollte berücksichtigt werden, dass Kinder, die durch Kaiserschnitt auf die Welt kommen, ein erhöhtes Allergierisiko haben (B).
- Darüber hinaus wurden folgende Stellungnahmen verabschiedet:
 - Es gibt Hinweise, dass der Konsum von Gemüse und Früchten, einer sog. mediterranen Kost, von ω -3-Fettsäuren (bzw. ein günstiges ω -3- zu ω -6-Verhältnis) sowie von Milchfett einen prä-

ventiven Effekt bezüglich atopischer Erkrankungen hat.

- Ein präventiver Effekt von Probiotika konnte bislang nur für das atopische Ekzem dargestellt werden. Eine Empfehlung hinsichtlich konkreter Präparate, Applikationsformen und Dauer und Zeitpunkt der Gabe kann aufgrund der Heterogenität der Bakterienstämme und der Studiendesigns nicht gegeben werden.
- Ein präventiver Effekt von Präbiotika konnte bislang nur für das atopische Ekzem dargestellt werden. Eine Empfehlung kann aufgrund der geringen Anzahl und der Heterogenität der Studien nicht gegeben werden.
- Die beschriebenen Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Antibiotika, Paracetamol (Acetaminophen) und atopischen Erkrankungen sind aufgrund potenziell verzerrender Einflussfaktoren nicht sicher zu interpretieren. Bislang fehlt der Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen entsprechender Medikamenteneinnahme und der Entwicklung atopischer Erkrankungen.
- Es gibt Hinweise, dass ungünstige psychosoziale Faktoren (z. B. schwerwiegende Lebensereignisse) während der Schwangerschaft und Kindheit zur Manifestation atopischer Erkrankungen beitragen können.

Zusätzlich zur S3-Leitlinie gibt es Hinweise, dass die Einnahme von Antacida die Sensibilisierung und Ausprägung einer Nahrungsmittelallergie fördern kann [23].

Gesamtes Kapitel

starker Konsens

Beyer, Reese

3. Klinik und Differenzialdiagnostik der Nahrungsmittelallergie

3.1. Klinische Symptome

Was sind die (häufigsten) Symptome einer Nahrungsmittelallergie?

Die Symptome einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie sind abhängig von ...

- der Aufnahme (Expositionsort) des Nahrungsmittelproteins,
- der zugrunde liegenden Erkrankung,
- der Häufigkeit der Exposition sowie
- der Dosis

Sie können unterschiedliche Symptome hervorrufen [24, 25]. Die meisten Symptome werden nicht ausschließlich bei einer Nahrungsmittelallergie beobachtet und können auch bei anderen Erkrankungen vorkommen.

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

- perkutan (über die Haut, z. B. Kontakturtikaria),
- inhalativ (über die Atemwege, z. B. Bäckerasthma, s. unter 7.) oder
- parenteral (über das Gefäßsystem, z. B. bei Kontamination einer Injektionslösung mit Nahrungsmittelpoteinen)

erfolgen.

Der Expositionsweg spielt für die klinischen Symptome eine wichtige Rolle. Je nach beteiligtem Organsystem können diverse Symptome – oft in Kombination – beobachtet werden (modifiziert nach [26]) (Tab. 2, Tab. 3).

Tab. 2: Symptome einer Nahrungsmittelallergie

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

Kernaussagen/Empfehlungen

Symptome IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien sind vielgestaltig und betreffen verschiedene Organsysteme (vor allem Haut und Schleimhaut, weniger häufig Magen-Darm-Trakt, Atemwege und Herz-Kreislauf-System). starker Konsens

Für die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie sollte eine klare und reproduzierbare Assoziation der Beschwerden zur Aufnahme definierter Nahrungsmittel und eine Besserung der Symptome bei Karenz in Verbindung mit einer IgE-Sensibilisierung vorliegen. starker Konsens

Bei intermittierender Verträglichkeit gegenüber Nahrungsmitteln sollten u.a. auch augmentationsfaktorenabhängige Allergien wie die nahrungsbabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie erwogen werden. Konsens

Classen, Lange, Rabe, Koletzko

3.2. Manifestationen und Differenzialdiagnosen

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

Nahrungsmittel können zahlreiche Erkrankungen hervorrufen. Diese beruhen auf unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen mit Beteiligung verschiedener, z. T. mehrerer Organsysteme (s. auch bei 7.; **Tab. 17**).

Eine Übersicht über die Manifestationen von Nahrungsalergien und Differenzialdiagnosen findet sich in **Tab. 4**.

Tab. 3: Symptome bei verzögerter Reaktion oder chronischer Exposition
Übelkeit
Erbrechen
Bauchschmerz
Gastroösophagealer Reflux (GÖR), Dysphagie und Bolusereignisse
Inappetenz und Nahrungsverweigerung
Diarrhö, Malassimilation
Hämatochezie (Blut im Stuhl)
Gedeihstörung und Gewichtsverlust
Empfehlung offen

Nicht allergische Mechanismen: Nahrungsmittelzusatzstoffe und natürliche Aromastoffe können möglicherweise ebenfalls Mastzellen aktivieren und das klinische Bild einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie imitieren (postuliert werden u. a. Aktivierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren, Veränderungen im Eicosanoidstoffwechsel, verstärkte Mediatorenbildung/-ausschüttung). Natürliche Aromastoffe, Schwefelverbindungen, Verbindungen der Benzoesäure, histaminhaltige Nahrungsmittel und Glutamat sind vereinzelt als Auslöser nicht allergischer Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen beschrieben worden. Zusätzlich können Augmentationsfaktoren erforderlich sein, sodass orale Provokationen negativ ausfallen, wenn diese nicht berücksichtigt werden. Die Bedeutung von salicylathaltigen Nahrungsmitteln bei Acetylsalicylsäure(ASS)-Intoleranz ist aufgrund eines geringen Vorkommens der Salicylsäure in Nahrungsmitteln unwahrscheinlich [28], aber nicht hinreichend erforscht.

Kernaussagen

Differenzialdiagnostisch sollten bei V. a. Nahrungsmittelallergie vor allem Infektionen, chronisch entzündliche Erkrankungen, Kohlenhydratmalabsorptionen oder funktionelle bzw. somatoforme Störungen in Betracht gezogen werden. starker Konsens

Für die Differenzialdiagnostik bei V. a. Nahrungsmittelallergie sollten in Abhängigkeit der Symptome und des Alters des Patienten andere Erkrankungen berücksichtigt werden. starker Konsens

Bei Verdacht auf nicht-IgE-vermittelte gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen sollte ein Gastroenterologe (bzw. pädiatrischer Gastroenterologe) in die Diagnostik miteinbezogen werden. Konsens

Classen, Lange, Rabe, Koletzko

4. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Wie kann eine Nahrungsmittelallergie zuverlässig diagnostiziert werden?

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

- Anamnese (ggf. mit Ernährungs- und Symptomprotokoll) (4.1.),
- Sensibilisierungstest (umgangssprachlich „Allergietest“)
- IgE-Bestimmung (4.2.) und/oder

Tab. 4: Manifestationen und Differenzialdiagnosen der Nahrungsmittelallergie (modifiziert nach [25])

Immunpathologie	Erkrankung	Klinische Charakteristika	Typische Altersgruppe	Prognose
IgE-vermittelt	akute Urtikaria/Angioödem	ausgelöst durch Ingestion oder direkten Hautkontakt	Kinder > Erwachsene	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel
	Rhinokonjunktivitis/Asthma bronchiale	begleitet nahrungsprteinbedingte allergische Reaktionen, selten isolierte Atemwegssymptome (Ausnahme: inhalative Exposition gegen Aerosol des Nahrungsproteins, oft berufsbedingt)	Säugling > Erwachsener, außer bei berufsbedingten Erkrankungen	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel
	Anaphylaxie	rasch progrediente Multisystemreaktion	jedes Alter	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel und Grunderkrankung
	verzögerte nahrungsmittelinduzierte Anaphylaxie gegen Säugetierfleisch [27]	Anaphylaxie drei bis sechs Stunden nach Ingestion; ausgelöst durch Antikörper gegen Galactose- α -1,3-Galactose	Erwachsene > Kinder	unklar
	nahrungsabhängige, risikofaktorabhängige Anaphylaxie	Nahrungsmittel löst Anaphylaxie nur dann aus, wenn Augmentationsfaktoren wie Anstrengung, aber auch Alkohol oder Acetylsalicylsäure (ASS) vor oder nach Nahrungsaufnahme vorhanden sind	Beginn im späten Kindesalter/Erwachsenenalter	vermutlich dauerhaft
	sekundäre Kreuzallergie (vorwiegend pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien)	oropharyngealer Juckreiz; mildes, auf die Mundhöhle beschränktes Ödem, seltener Urtikaria perioral oder generalisiert, Atemwegssymptome (Husten); – selten systemische Reaktionen (inkl. Anaphylaxie) bei manchen pollenassoziierten Allergien	Beginn nach der Manifestation der Pollenallergie (Erwachsener > junges Kind)	kann persistieren; kann mit den Jahreszeiten variieren
	gastrointestinale allergische Sofortreaktion	rasch nach Ingestion auftretendes Erbrechen, später abdominelle Koliken und Diarrhö	jedes Alter	abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel
gemischt IgE- und zellvermittelt	atopisches Ekzem/Dermatitis	mit Nahrungsmittel assoziiert bei 30 bis 40% der Kinder mit moderatem/schwerem Ekzem	Säugling > Kind > Erwachsene	in der Regel Toleranzentwicklung
	eosinophilenassoziierte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (EGID)	Symptome variieren; abhängig vom betroffenen Teil des Gastrointestinaltraktes und dem Grad der eosinophilen Entzündung	jedes Alter	wahrscheinlich persistierend
zellvermittelt	nahrungsproteininduzierte Proktitis/Proktokolitis	schleimige, blutige Stühle bei Säuglingen	Säuglinge	in der Regel Toleranzentwicklung
	nahrungsproteininduziertes Enterokolitis-Syndrom (FPIES)	akute Exposition: schwere Manifestation mit Erbrechen, (blutiger) Diarrhö und Exsikkose bis Schock; chronische Exposition: Erbrechen, Diarrhö, Gedeihstörung, Lethargie, Reexposition nach Karenz: Erbrechen, Diarrhö, Hypotension ein bis drei Stunden nach Ingestion	Säuglinge – Kleinkinder	in der Regel Toleranzentwicklung
	nahrungsproteininduzierte Enteropathie	Diarrhö, Erbrechen, Gedeihstörung, Ödeme; keine Kolitis	Säuglinge – Kleinkinder > Erwachsene	in der Regel Toleranzentwicklung bei Kindern
	Zöliakie	multiple Manifestationen, mono-, oligo- und polysymptomatisch, ausgelöst durch Gluten bei genetischer Prädisposition	jedes Lebensalter	persistierend (lebenslange strenge Glutenmeidung notwendig)
nicht allergisch (nicht immunologische Intoleranz)	Kohlenhydratmalassimilation/-absorption (Laktose, Fruktose, Sorbit, selten: Saccharose, Glukose-Galaktose)	Diarrhö (osmotisch), Meteorismus, Bauchschmerz ein bis vier Stunden nach Aufnahme, auch Obstipation möglich	Laktasemangel typischerweise ab Schulalter, sonst jedes Alter Fruktosemalabsorption/Sorbit: jedes Alter, sehr selten: kongenitaler Laktasemangel, Glukose-Galaktose-Intoleranz, Saccharose-Isomaltase-Malabsorption	meist persistierend (Laktose, Glukose-Galaktose); Fruktose, Sorbit

- Haut-Pricktest (4.3.),
- Ermittlung der klinischen Relevanz (Interpretation)
- Plausibilität anhand der (anamnestischen) klinischen Angaben,
- ggf. diagnostische Eliminationsdiät und
- Provokationstest (4.4.).

Die Testreihenfolge und die Auswahl der Testreagenzien orientieren sich an

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

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

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

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

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

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

Interpretation der Testungen: Bei der Interpretation von Sensibilisierungstests hat die Vorgeschichte/Anamnese/Klinik eine zentrale Bedeutung: Nur bei eindeutiger Übereinstimmung zwischen den klinischen Angaben des Patienten und dem Testergebnis (Pricktest/IgE-Bestimmung) kann eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden. Ist eine solche Übereinstimmung (z. B. durch unklare oder unergiebigere Anamnese) nicht oder nicht eindeutig gegeben, soll die klinische Relevanz mithilfe einer oralen Provokation überprüft werden (**Abb. 2; 4.4.**).

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

Als Faustregel gilt, dass nur die Hälfte der in der Bevölkerung nachweisbaren atopischen Sensibilisierungen wirklich mit Symptomen assoziiert und damit klinisch relevant sind. Dadurch zeigen sämtliche Sensibilisierungstests eine unbefriedigende diagnostische Spezifität (etwa 50 %) und begrenzte positive Vorhersagekraft („positive predictive value“, PPV), die stark von der jeweiligen Allergenquelle und der Prävalenz einer Nahrungsmittelallergie bei den untersuchten Kohorten abhängt. Bei gastrointestinaler Allergiemanifestation können spezielle lokale Diagnostikmaßnahmen in Betracht gezogen werden, wie zum Beispiel mukosale oder endoskopische Provokation und endoskopische Lavage.

Empfehlungen/Kernaussagen

Spezifische Tests auf IgE-Sensibilisierungen sollen durch die Anamnese gelenkt werden starker Konsens

Der Nachweis einer IgE-Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln und Aeroallergenen soll mittels spezifischer IgE-Bestimmung und/oder Haut-Pricktest erfolgen Konsens

Spezifische IgE-Bestimmung und Haut-Pricktest unterstützen die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie im Zusammenhang mit der Anamnese und/oder Nahrungsmittelprovokation. starker Konsens

Der Nachweis einer Sensibilisierung mittels spezifischer IgE-Bestimmung oder Haut-Pricktest beweist nicht die klinische Relevanz des getesteten Nahrungsmittels und soll allein nicht zu einer therapeutischen Elimination führen. starker Konsens

Der fehlende Nachweis einer Sensibilisierung (negatives spezifisches IgE/Haut-Pricktest) schließt eine klinisch relevante IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie häufig, aber nicht sicher aus. Konsens

4.1. Anamnese und Ernährungs- und Symptomprotokoll

Welche Bedeutung hat die Anamnese bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie?

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

4.1.1. Praktisches Vorgehen bei der Erhebung der Anamnese

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

Die Anamneserhebung (Tab. 5) umfasst:

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

Berichtete Symptome sollten mit ihrem örtlichen, zeitlichen und situativen Auftreten erfasst werden. Besonders wichtig ist es zu erfahren, ob Zeiten völliger Beschwerdefreiheit vorkommen.

4.1.2. Unterstützende Maßnahmen

Ein Ernährungs- und Symptomtagebuch ist sinnvoll, damit Patienten ihre Gewohnheiten und Beschwerden gezielter selbst beobachten. Vor allem bei chronischen Beschwerden sind Aufzeichnungen des Patienten bzw. dessen Eltern über zwei bis drei Wochen mithilfe eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs hilfreich. Ein solches Tagebuch berücksichtigt die Aufnahme von Speisen, Getränken, aber auch Süßigkeiten, Kaugummis etc. sowie in zeitlichem Zusammenhang auftretende Beschwerden. Die Aufzeichnungen werden anschließend durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft oder einen Allergologen ausgewertet.

Im Tagebuch sollte auch der Medikamentenverbrauch aufgezeichnet werden. Symptomart und -intensität sollten mit Datum, ggf. Uhrzeit, Dauer der Beschwerden sowie Besonderheiten (z. B. Essen im Restaurant) aufgelistet werden. Nach erfolgter Diagnostik wird mithilfe einer Nachanamnese das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen geplant. So können die Bedeutung vorliegender (oder fehlender) Sensibilisierungen relativiert oder bestätigt und die Entscheidung für spezifische Provokationstestungen oder andere Maßnahmen erleichtert werden. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass bestimmte Medikamente (z. B. Protonenpumpeninhibitoren [PPI] oder alkalisierende Medikamente) die Entstehung einer Sensibilisierung begünstigen können [29].

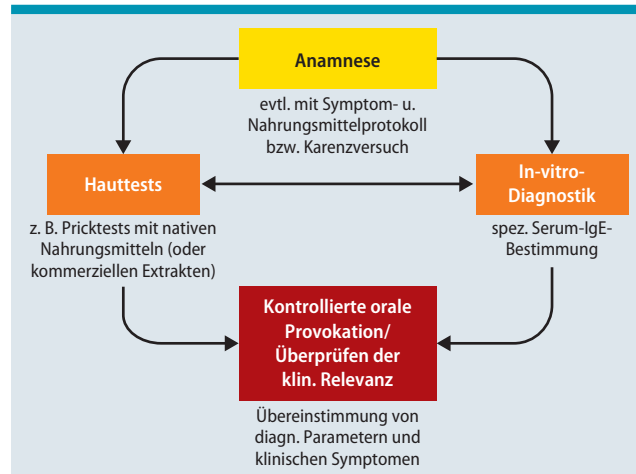


Abb. 2: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie: im Erwachsenenalter Sensibilisierungsnachweis häufig mit Hauttests (linke Hälfte), im Kindesalter bevorzugt mithilfe der spezifischen IgE-Bestimmung (rechte Hälfte, zusätzliche Erläuterung s. Text)

Tab. 5: Vorgehen bei der Erhebung der Anamnese

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

4.1.3. Berücksichtigung von Augmentationsfaktoren

In der Anamnese sollten auch Augmentationsfaktoren berücksichtigt werden. Diese können eine allergische Reaktion verstärken und sind in einigen Fällen sogar obligatorisch für die Auslösung von Symptomen (z. B. bei der weizenabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie). Die bekanntesten Augmentationsfaktoren sind:

—körperliche Anstrengung und
 —die Anwendung nicht steroidaler Entzündungs-
 hemmer (NSAID).
 Aber auch Alkohol, Fieber, akute Infektionen und
 allergische Beschwerden während der Pollensaison
 wurden als Augmentationsfaktoren beschrieben
 [30].

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

Worm, Reese, Klimek

4.2. Auslösende Allergene und In-vitro-Diagnostik

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

4.2.1. Serologische IgE-Bestimmung zum Sensibilisierungsnachweis

Allergenspezifisches IgE im Serum gegen Nahrungsmittelallergene entspricht einer Sensibilisierung (erhöhte Allergiebereitschaft). Fehlendes spezifisches IgE schließt sie (meistens) aus, sofern es sich um stabile Allergene handelt [31] und diese komplett im Test vorhanden sind.
 Abhängig von Hersteller, Testdesign, Reagenzien und von den verwendeten Allergenen können die Ergebnisse der logarithmisch verteilten spezifischen IgE-Konzentrationen voneinander abweichen.

Zur IgE-Testung werden
 — einzelne Nahrungsmittel (Allergenquellen, **Tab. 6**),
 — eine Kombination diverser Nahrungsmittel (Such- oder Panel-Test) und zunehmend
 — Einzelallergene (**Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9**, weitere Informationsquellen in **Tab. 10**) verwendet [32].
 Die diagnostische Tauglichkeit wird getrennt je nach Allergenquelle, Allergen und Testverfahren bewertet.

4.2.1.1. Indikation zur IgE-Bestimmung

Abhängig vom
 — Alter,
 — den Symptomen und
 — verdächtigen Allergenquellen (**Tab. 6**)
 ergeben sich verschiedene Indikationen für die In-vitro-Diagnostik [33]:

Verdacht/Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie:
 Bei begründetem Verdacht oder zum gezielten Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie ist die spezifische IgE-Bestimmung sinnvoll. Diese Indikation setzt allerdings voraus, dass die im Test verwendeten Allergenquellen bzw. Allergene vollständig repräsentiert und in der Lage sind, sämtliche potenziell vorhandenen IgE-Antikörper zu erfassen. Gruppentests für spezifisches IgE (z. B. gegen Erdnuss, Fisch, Hühnereiweiß, Kuhmilchprotein, Soja und Weizen) gestatten einen rationellen Ausschluss oder Nachweis einer Sensibilisierung im Sinn einer erhöhten Allergiebereitschaft. Sie dienen so als Basis für die Aufschlüsselung nach Einzelallergenquellen. Ein ungezieltes Screening ohne begründeten Verdacht einer Nahrungsmittelallergie wird nicht empfohlen.

Tab. 6: Wichtige Allergenquellen bei Nahrungsmittelallergien im Kindes- und Erwachsenenalter	
Kinder	Jugendliche und Erwachsene
Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss, Weizen, Soja, Nüsse, Fisch	pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene (z. B. Apfel, Nüsse, Soja, Sellerie, Karotte, Paprika, Gewürze), Nüsse und Ölsaaten (z. B. Sesam), Erdnuss, Fisch und Krustentiere, Kuhmilch, Hühnerei, latexassoziierte Nahrungsmittelallergene (z. B. Banane, Avocado, Kiwi, Feige), Säugetierfleisch

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

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

Bedingungen, die eine Hauttestung bzw. deren Auswertung nicht zulassen: Spezifische IgE-Bestimmungen sind bei unzureichender Hauttestfähigkeit sinnvoll. Dazu gehören urtikarieller Dermographismus, Hauterkrankungen im Testareal und Medikamente mit Einfluss auf den Hauttest. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird statt eines Hauttests häufig spezifisches IgE im Serum gegen allergene Nahrungsmittel bestimmt.

Häufige Nahrungsmittelallergenquellen mit geringem Gefährdungspotenzial: Klinisch leichte Reaktionen (z. B. oropharyngeale Symptome bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie) sollten mit vertretbarem Aufwand und in der üblichen diagnostischen Reihenfolge (Anamnese, Hauttest, In-vitro-Diagnostik) geklärt werden. Sensibilisierungen bei birkenpollenassoziierter Nahrungsmittelallergie werden häufig nativ an der Haut getestet (Prick-Pricktest), da die handelsüblichen Extrakte meist ungeeignet sind. Ein ungezieltes Screening (auch serologisch) z. B. sämtlicher Obst- und Gemüsesorten oder der verfügbaren Einzelallergene bei birkenpollenassoziierter Kreuzsensibilisierung wird nicht empfohlen [3].

4.2.1.2. Definitionen und Konzepte zur Allergenauswahl

Potenzielle Vor- und Nachteile einer In-vitro-Diagnostik mit Extrakten oder Einzelallergenen sind für jede Allergenquelle oder jedes Einzelallergen getrennt zu definieren [35] (Informationen in **Tab. 10**). Folgende Argumente sprechen für den Einsatz von Einzelallergenen (**Tab. 11**):

— erhöhte Testempfindlichkeit (niedrigere Quantifizierungsgrenze („limit of quantitation“, LoQ) [36] durch bestimmte Einzelallergene, insbesondere wenn sie im (Nahrungsmittel-)Extrakt unterrepräsentiert sind oder fehlen [Beispiele: Gly m 4 [37] als Sojaprotein, Tri a 19 als Weizen gluten, Mal d 1 als Apfelprotein, Galactose- α -1,3-Galactose als Zuckerepitop von Säugetierfleisch]),

Tab. 7: Liste mit Definitionen und Abkürzungen

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

Tab. 8*: Ausgewählte Nahrungsmittelallergene und ihre Quellen pflanzlicher Herkunft^{a,b}

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

^aAllergenquellen (linke Spalte) mit Einzelallergenen (Tabellenspalten) und ihren Proteinfamilien (Kopfzeile)

^bFett gedruckt: bereits verfügbar zur In-vitro-Diagnostik, normal gedruckt: noch nicht verfügbar für eine differenzierende Diagnostik

*Dies ist eine aktualisierte Tabelle, die nicht exakt mit der im Allergo Journal 8/2015 abgedruckten Tabelle 8 übereinstimmt.

- erhöhte Testtrennschärfe (analytische Spezifität oder Selektivität) bei Einzelallergenen von Allergenquellen, die aus komplexen Mischungen zahlreicher Allergene bestehen und mit einem erhöhten klinischen Risiko assoziiert sind (Beispiele: Ara h 2 der Erdnuss, Pru p 3 vom Pfirsich, Cor a 9 und 14 der Haselnuss, Act d 1 der Kiwi),
- bei mangelnder analytischer Spezifität von Extrakten (Kreuzreaktivität) erleichtert der IgE-Nachweis gegen typische kreuzreaktive Allergenmoleküle die Interpretation (Beispiele: Bet v 1 oder homologer Vertreter, Phl p 12 oder Pru p 4 als Profilin, Pru p 3 als Lipidtransferprotein [LTP], CCD[„cross-reactive carbohydrate determinants“]-Komponente MUXF3).

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

Eine niedrigere Quantifizierungsgrenze (LoQ) bei Verwendung von Einzelallergenen zur IgE-Di-

agnostik muss nicht zwangsläufig die diagnostische Sensitivität erhöhen. Sollte dies der Fall sein, geschieht das in klinischen Studien häufig auf Kosten der diagnostischen Spezifität (Tab. 11).

Beide Parameter, diagnostische Sensitivität und Spezifität, können missverständlich für die Bewertung der spezifischen IgE-Diagnostik sein: Ein positiver IgE-Befund kann als Sensibilisierungsnachweis ohne Kenntnis der Vorgeschichte per se nicht die klinische Reaktion betroffener Nahrungsmittelallergiker vorhersagen. Die Angabe der diagnostischen Sensitivität und Spezifität wird daher in einer internationalen Leitlinie zu allergenspezifischen IgE-Testverfahren [38] grundsätzlich nicht mehr gefordert und durch analytische Parameter ersetzt. Die Verwendung von Einzelallergenen für die IgE-Bestimmung ist somit vor allem durch ihre gesteigerte Testempfindlichkeit (niedrigere LoQ) und analytische Spezifität begründet: Sind Einzelallergene dadurch in der Lage, die In-vitro-Diagnostik zu verbessern, ist ihr Einsatz aus allergologischer Sicht sinnvoll und empfehlenswert.

Tab. 9*: Ausgewählte Nahrungsmittelallergene tierischer Herkunft^{a,c}

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

^aAllergenquellen (linke Spalte) mit Einzelallergenen (Tabellenspalten) und ihren Proteinfamilien (Kopfzeile)

^bDurch Befall mit dem Heringswurm (*Anisakis*) sind schwere allergische Reaktionen nach Genuss von befallenem Fisch beschrieben worden.

^cFett gedruckt: bereits verfügbar zur In-vitro-Diagnostik, normal/nicht fett gedruckt: noch nicht verfügbar.

* Dies ist eine aktualisierte Tabelle, die nicht exakt mit der im Allergo Journal 8/2015 abgedruckten Tabelle 8 übereinstimmt.

4.2.1.3. Nahrungsmittel als Allergenquellen und ihre Allergene

Nahrungsmittel sind komplexe Allergenquellen und enthalten diverse (Glyko)Proteine, die eigentlichen Allergene. Eine Relation ist somit über die biologische Verwandtschaft der betreffenden Nahrungsmittel und über die biochemische Ähnlichkeit der enthaltenen Allergene gegeben. Die Bedeutung der Allergenquellen (Tab. 6) hängt vom Alter der betroffenen Patienten und den regionalen und persönlichen Essgewohnheiten ab.

4.2.1.4. Wichtige pflanzliche Proteinfamilien und ihre Allergene

Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Baumnüsse, Ölsaaten und Getreide können durch die enthaltenen Allergene zur Sensibilisierung führen [39].

Mittlerweile sind die wichtigsten Proteinfamilien und Einzelallergene pflanzlicher Nahrungsmittel identifiziert (Tab. 8). Sie werden zunehmend zur IgE-Diagnostik eingesetzt (Tab. 8, Tab. 12).

Profiline: Profiline sind phylogenetisch stark konservierte Proteine und gelten als klinisch weniger relevante Allergene. Sensibilisierungen, häufig primär durch eine Gräserpollenbelastung entstanden, betreffen durch ausgeprägte Kreuzreaktionen sämtliche Pollen und zahlreiche pflanzliche Nahrungsmittel (z. B. Äpfel, Karotten). Meistens genügt ein Vertreter (z. B. Gräserpollenprofilin Phl p 12, Birkenpollenprofilin Bet v 2 oder Pfirsichprofilin Pru p 4) zur IgE-Diagnostik. Bei exotischen Früchten abseits des Bet-v-1-Nahrungsmittelallergen-Clusters (z. B. Melonen, Banane, Avocado, Mango) kann ebenfalls eine Profilinsensibilisierung als Auslöser vorwiegend oropharyngealer Symptome zugrunde liegen [3].

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

Tab. 10: Frei zugängliche Internetquellen/-datenbanken und Informationen zur molekularen Allergologie [34]

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

Tab. 11: Einfluss von Einzelallergenen auf die Testeigenschaften der IgE-Diagnostik*

	Testempfindlichkeit (LoQ)	Spezifität
analytisch	+ kleinste Substanzmenge in einer Probe, die exakt bestimmt werden kann (entspricht unterer Quantifizierungsgrenze)	+ Fähigkeit eines Tests, eine bestimmte Substanz statt anderer in einer Probe zu messen (≈ analytische Selektivität)
	Sensitivität	Spezifität
diagnostisch	(+) Anteil der Erkrankten, die richtig (d. h. positiv) als erkrankt von dem Test erkannt werden	(+) Anteil der Gesunden, die richtig (d. h. negativ) als gesund von dem Test erkannt werden

*Komponenten zur IgE-Diagnostik erhöhen die Testempfindlichkeit (niedrigere Quantifizierungsgrenze, „limit of quantitation“, LoQ), besonders wenn sie in Extrakten unterrepräsentiert oder gar nicht vorhanden sind. Sie erhöhen die analytische Spezifität, da nur ein Teil des allergenspezifischen IgE-Repertoires erkannt wird und z. B. Kreuzreaktionen durch Extrakte komplexer Zusammensetzung vermieden werden. Die diagnostischen Testeigenschaften bezogen auf die klinische Symptomatik (diagnostische Sensitivität und Spezifität) können teilweise ebenfalls verbessert werden (Erläuterung s. Text). + = sehr gut; (+) = gut

Ähnliche PR-10-Proteine kommen nicht nur in Baumpollen von Hasel, Erle, Buche und Eiche, sondern auch in diversen Obst- und Gemüsesorten sowie Nüssen und Hülsenfrüchten vor (Tab. 8). Sie sind Grundlage birkenpollenassoziierter Kreuzreaktionen z. B. gegen Äpfel, Kirschen, Pflirsiche, Haselnüsse u. v. a. [3]. Die Symptome bleiben wegen des geringen Anteils der PR-10-Proteine an der Gesamtmasse sowie wegen ihrer fehlenden Hitze- und Verdauresistenz auf rohe Nahrungsmittel und meist auf

den Mund- und Rachenraum beschränkt. Im Einzelfall werden z. B. durch größere Mengen des konsumierten Nahrungsmittels oder Matrixeffekte (Schutz des PR-10-Proteins durch andere Nahrungsmittelbestandteile) auch bedrohliche systemische Symptome beobachtet (Beispiele: Gly m 4 im Soja, seltener auch Api g 1 im Sellerie, Dau c 1 in Karotten).

Lipidtransferproteine: Systemische Reaktionen durch Obst, Gemüse, Nüsse, Leguminosen und Getreide können auf LTP beruhen. Vorwiegend im Mittelmeerraum beschrieben, entsteht eine primäre Sensibilisierung möglicherweise durch reife Pflirsiche. Die strukturelle Ähnlichkeit des Pflirsich-LTP Pru p 3 mit anderen hitze- und säurestabilen LTP bedingt Kreuzreaktionen gegenüber anderen pflanzlichen Lebensmitteln, z. T. unabhängig vom beschriebenen Bet-v-1-Cluster (z. B. Weintrauben, Heidelbeeren, Gemüse). Zum Sensibilisierungsnachweis genügt häufig das Leitallergen Pru p 3. Die klinische Relevanz einer LTP-Sensibilisierung im Hinblick auf zukünftig zu meidende pflanzliche Nahrungsmittel muss individuell mit dem Patienten geklärt werden. Dazu dient die Vorgeschichte (klinische Reaktion) des Patienten oder im Zweifelsfall eine orale Provokation mit den verdächtigen LTP-haltigen Nahrungsmitteln.

Samenspeicherproteine: Speicherproteine bezeichnen strukturell verwandte, gleichwohl variable, stabile und klinisch bedeutsame Nahrungsmittelallergene, z. B. in Nüssen, Samen, Hülsenfrüchten (Leguminosen), zu denen auch Erdnuss, Sojabohne und Lupine zählen, und Getreide (Zerealien).

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

- Gly m 5 und 6 bei Sojaallergie,
- Ara h 1, 2, 3 und 6 bei Erdnussallergie,
- Cor a 9 und 14 bei Haselnussallergie,
- Jug r 1 und 2 bei Walnussallergie,
- Ber e 1 bei Paranussallergie.

Serologische Kreuzreaktionen zwischen den Speicherproteinen erlauben wie die IgE-Diagnostik mit Extrakten von Nüssen, Samen und Hülsenfrüchten keine Vorhersage zum Auftreten klinischer Symptome.

Tab. 12: Beispiele für klinische Muster und molekulare diagnostische Empfehlungen [40]

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

4.2.1.4.1. Andere Allergene in pflanzlichen Nahrungsmitteln

Kreuzreaktive Kohlenhydratepitope: Viele pflanzliche Nahrungsmittelallergene sind Glykoproteine mit kreuzreaktiven Kohlenhydratseitenketten (CCD, u. a. in Pollen, pflanzlichen Nahrungsmitteln, Gliedertieren, Mollusken und gewissen pathogenen Helminthen). Ihre IgE-Bindung bleibt meist ohne klinische Relevanz [41]. Im Hauttest reagieren sie nicht, erschweren aber die serologische IgE-Diagnostik mit Extrakten oder natürlichen, CCD-tragenden Einzelallergenen durch klinisch irrelevante Resultate. Zum Screening auf CCD-spezifisches IgE eignen sich Bromelain, Meerrettichperoxydase oder das N-Glykan MUXF (CCD-Einzelallergenkomponente vom Bromelain ohne Peptidanteil).

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

Thaumatine und Enzyme: Thaumatinverwandte Proteine, thermo- und verdauungsstabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene [40], z. B. in Kirschen (Pru av 2), Äpfeln (Mal d 2), Kiwi (Act d 2), Banane (Mus a 4), Pfirsich (Pru p 2), Tomate, Paprika und Walnuss, stehen bisher für die Diagnostik nur vereinzelt zur Verfügung (Act d 2, ImmunoCAP ISAC®). Die Häufigkeit von Sensibilisierungen oder klinisch relevanten Reaktionen ist unklar. Das gilt ebenfalls für eine Reihe von Enzymen, die in pflanzlichen Nahrungsmitteln (z. B. exotischen Früchten) vorkommen.

4.2.1.5. Häufige tierische Nahrungsmittelallergene

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

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

Hühnerei: Die wichtigsten Allergene im Eiklar wurden identifiziert (Gal d 1, 2, 3, 4).

Tab. 13: Probleme der Bewertung spezifischer IgE-Ergebnisse

Technische und methodische Fehler

(Gründe für falsch-positive und falsch-negative Resultate)

— mangelnde Qualität der Reagenzien (z. B. Allergenextrakte bzw. ihre Extraktion, Kopplung und Stabilität)

— Laborfehler

Interpretationsfehler

(Gründe für klinisch nicht relevante Resultate)

— stark erhöhtes Gesamt-IgE mit multiplen Sensibilisierungen

— hohe Nachweisempfindlichkeit

— kreuzreaktive IgE-Antikörper

IgE, Immunglobulin E

Sensibilisierungen gegen das Majorallergen Gal d 1 sind aufgrund seiner Hitzeresistenz mit persistierender Hühnereiallergie assoziiert. Ist das IgE im Verlauf einer Hühnereiallergie nicht mehr nachweisbar, kann dies ein Hinweis auf beginnende Toleranz sein. Trotz klinisch relevanter Hühnereiallergie (auch bei Gal-d-1-Sensibilisierung) verträgt ein Großteil der Betroffenen Ei in verbackener Form.

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

Fleisch: Allergien auf Säugetierfleisch, besonders nach Genuss von Innereien, können durch Sensibilisierungen gegen Serumalbumine entstehen. Aufgrund der hohen Kreuzreaktivität genügt die IgE-Bestimmung gegen ein repräsentatives Serumalbumin (z. B. Fel d 2 der Katze, Bos d 6 vom Rind). Eine andere Quelle für allergische Reaktionen nach Fleischgenuss ist ein bei Säugetieren, aber nicht bei Primaten vorkommendes Kohlenhydratepitop (CCD): α -Gal. Diese Zuckerseitenkette ist für verzögerte urtikarielle und schwere anaphylaktische Reaktionen nach rotem Fleisch verantwortlich [42]; Geflügelfleisch wird dagegen vertragen. Bei Ver-

dacht auf eine Fleischallergie sind IgE-Bestimmungen gegen Albumine, gegen α -Gal (Ro307, ImmunoCAP®, ThermoFisher) und die vermutete Fleischsorte sinnvoll.

Fisch: Reaktionen nach Fisch beruhen häufig auf einem Majorallergen aus der Gruppe der Parvalbumine (z. B. Gad c 1 vom Dorsch, Cyp c 1 vom Karpfen). Da zusätzliche speziesspezifische Fischallergene sensibilisieren können, ist eine Extrakt Diagnostik mit der verdächtigsten Fischart empfehlenswert. Die hohe Stabilität der meisten Fischallergene gegenüber Hitze und Verdauung und die großen Mengen am Gesamtprotein erklären ihre Gefährlichkeit: Kleinste Mengen können als Auslöser für systemische Reaktionen genügen.

Krebs- und Weichtiere: Als wichtiges Majorallergen von Krusten- und Schalentieren gilt das Tropomyosin, ein Muskelprotein mit hoher Kreuzreaktivität. Neben der Bestimmung dieses Majorallergens (z. B. Pen a 1, Tropomyosin der Garnele) ist die Verwendung von Extrakten des verdächtigsten Tieres aufgrund zusätzlicher Allergene empfehlenswert. Garnelen können auch Auslöser anstrengungsassoziierter Anaphylaxien sein. Hausstaubmilbenallergiker mit Sensibilisierungen auf Tropomyosin, Minorallergen Der p/f 10, können allergisch auf Krustaceen reagieren.

4.2.1.6. Interpretation der serologischen IgE-Diagnostik

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

Folgende Fehler sind bei der Interpretation möglich:

- Sensibilisierungen ohne korrespondierende Symptome werden als Allergie fehlgedeutet.
- Fehlende oder kaum vorhandene Allergene im Extrakt können falsch-negative oder zu niedrige IgE-Werte bedingen.
- Laborfehler können sowohl falsch-negative als auch falsch-positive Befunde verursachen.
- Bei der Interpretation quantitativer IgE-Konzentrationen ist das Gesamt-IgE zu berücksichtigen: Sehr hohes Gesamt-IgE (z. B. > 2000 kU/l bei Patienten mit atopischem Ekzem) ist häufig mit zahlreichen Sensibilisierungen fraglicher klinischer Relevanz verknüpft.
- Bei niedrigem Gesamt-IgE (z. B. < 20 kU/l) können auch geringe spezifische IgE-Werte diagnostisch bedeutsam und der Nachweis bzw. Ausschluss einer Sensibilisierung erschwert sein.

Fazit: Der spezifische IgE-Nachweis entspricht einer IgE-vermittelten Sensibilisierung, die nur bei übereinstimmender Anamnese oder positiver

kontrollierter Provokation klinische Relevanz bekommt.

4.2.2. Zelluläre Verfahren zum IgE-abhängigen Sensibilisierungsnachweis

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

Kernaussagen/Empfehlungen

Statt am quantitativen Testergebnis sollte der Schweregrad der klinischen Reaktion anhand der Anamnese und/oder Provokationstestung bestimmt werden. starker Konsens

Sinnvolle Indikationen zur IgE-Bestimmung sind: Konsens

- a) der begründete Verdacht einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie,
- b) der gezielte Ausschluss einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie,
- c) eine bedrohliche Reaktion auf Nahrungsmittel,
- d) der Verdacht der Sensibilisierung auf hauttestungeeignete Nahrungsmittel,
- e) Bedingungen, die eine Hauttestung bzw. ihre Auswertung nicht zulassen (z. B. Urticaria factitia, generalisierte Hauterkrankung, Gabe von Medikamenten, die das Hauttestergebnis beeinträchtigen),
- f) sehr junge Patienten (Säuglings- oder Kleinkindesalter),
- g) ein zu erwartender diagnostischer Mehrwert molekularer Allergiediagnostik.

Gesamt-IgE sollte als Interpretationshilfe bestimmt werden. Konsens

Bei bestimmten Fragestellungen sollte die IgE-Diagnostik mit Einzelallergenen zum Nachweis einer Sensibilisierung eingesetzt werden. starker Konsens

Die In-vitro-Diagnostik mit Einzelallergenen kann besonders bei instabilen oder unterrepräsentierten Nahrungsmittelallergenen die Testempfindlichkeit erhöhen. mehrheitliche Zustimmung

Sensibilisierungen gegen bestimmte Allergenkomponenten (s. Tabellen in 4.2.) können mit systemischen allergischen Reaktionen assoziiert sein. Ihre Bestimmung erhöht die analytische Spezifität im Vergleich zu den Nahrungsmittelextrakten. starker Konsens

4.3. Hauttestungen

Welches Hauttestverfahren ist zur Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie besonders geeignet?

Was ist bei Hauttestungen im Rahmen der Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie zu beachten?

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

4.3.1. Kontraindikationen

Kontraindikationen für Hauttestungen sind:

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

4.3.2. Einschränkungen bei der Verwendung kommerzieller Extrakte und Kriterien für ihren Einsatz

Viele kommerzielle Nahrungsmittelextrakte sind in Bezug auf den Allergengehalt nicht standardisiert. Bei Kindern mit atopischem Ekzem und Nahrungsmittelallergie gegen z. B. Milch, Ei oder Erdnüsse haben die Hauttestungen eine hohe diagnostische Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert („negative predictive value“, NPV) jedoch einen begrenzten PPV. Hauttestungen mit Extrakten pflanzlicher Lebensmittel (Früchte, Gemüse) besitzen häufig (wenn auch nicht immer) eine ungenügende Testempfindlichkeit und diagnostische Sensitivität. Endogene enzymatische Prozesse führen zu einer Degradation wenig stabiler allergener Proteine im Extrakt (z. B. Bet-v-1-homologe Nahrungsmittelallergene). Zudem kommen wichtige allergene Komponenten teilweise in niedriger Konzentration vor. In diesen Situationen bietet die Prick-zu-Pricktestung mit frischen Nahrungsmitteln eine Alternative zu den kommerziellen Extrakten (**Tab. 14**).

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

Tab. 14: Übersicht zur Eignung von Prick-Test-Materialien [43]^c

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

^aIdealerweise Kontrollpersonen wegen möglicher irritativer Komponenten testen (Testung von Kontrollpersonen mit nicht zugelassenen Testpräparationen ist nach AMG in Deutschland nicht legal). ^bHöheres irritatives Potenzial. ^cDaten zur Qualität der Extrakte liegen nur für einzelne Nahrungsmittel vor, daher kann diese Tabelle auch nur eine begrenzte Auskunft geben. Grundsätzlich hat die Testung mit nativen Nahrungsmitteln meistens eine bessere diagnostische Sensitivität bei geringerer Spezifität. + = sehr gut; (+) = gut

4.3.3. Vor- und Nachteile der Testung mit nativem Material

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

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

4.3.4. Andere Hauttestungen und deren Stellenwert

Intrakutane Testungen mit Nahrungsmitteln haben in der Praxis keinen Stellenwert, da sie eine erheblich höhere Gefährdung darstellen und falsch-positive Reaktionen auftreten können. Der Atopie-Patch-Test mit frischen Nahrungsmitteln z. B. aufgrund des Verdachts, dass ein atopisches Ekzem durch Nahrungsmittelallergene aggraviert wird, bietet nur selten eine wertvolle Zusatzinformation. In der Zukunft wird die Verwendung von frischen Nahrungsmitteln bei Hauttestungen eine höhere Bedeutung bekommen, da die Anzahl der kommerziell erhältlichen Extrakte zurückgeht, seit diese aufgrund europäischer Rechtslage als Arzneimittel zugelassen werden müssen. Die damit verbundenen hohen Kosten führen dazu, dass nur noch die häufiger nachgefragten Allergenquellen von Herstellern angeboten werden [2, 3, 44].

Empfehlungen/Kernaussagen

Das bevorzugte Hauttestverfahren zur Diagnostik einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie ist der Haut-Pricktest. starker Konsens

Scratch-Testungen, Reibteste, Intrakutantestungen und geschlossene Epikutantestungen (Atopie-Patch-Test) werden für die Routinediagnostik einer Nahrungsmittelallergie nicht empfohlen. Konsens

Je nach Stabilität und Sicherheit der Nahrungsmittelallergene soll mit kommerziellen Testlösungen oder nativen Nahrungsmitteln getestet werden. starker Konsens

Zuberbier, Szépfalusi

4.4. Diagnostische Eliminationsdiät und Provokationstestungen

Was ist eine diagnostische Eliminationsdiät und wie lange sollte sie durchgeführt werden?

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

4.4.1. Eliminationsdiät

Eine diagnostische Eliminationsdiät beinhaltet eine kontrollierte Vermeidung von Nahrungsmitteln für einen bestimmten Zeitraum. Sie sollte auch bei chronischen Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis nur in Ausnahmefällen länger als ein bis maximal zwei Wochen dauern. Für nicht-IgE-vermittelte Reaktionen können längere Zeiträume (drei bis vier Wochen) erforderlich sein. Es gibt Hinweise, dass eine längerfristige Elimination bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie das Risiko für das Auftreten von Sofortreaktionen bei Wiedereinführung erhöht. Sie sollte daher vermieden werden. Durch die Auswertung einer detaillierten (vollständigen) Dokumentation anhand eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs kann die Diagnose erhärtet oder auch entkräftet werden. Auf diese Weise werden unnötige Nahrungsmittelschränkungen vermieden.

Im Anschluss an die diagnostische Eliminationsdiät sollte eine Nahrungsmittelprovokation unter Arztaufsicht erfolgen.

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

4.4.1.1. Einsatz therapeutischer Säuglingsnahrungen während der Diagnostik

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

4.4.2. Nahrungsmittelprovokationen

In der Regel sind kontrollierte orale Provokationen notwendig, um die Diagnose Nahrungsmittel-

allergie zu sichern oder eine klinische Toleranz zu beweisen (Tab. 15). Zusätzlich konnte wiederholt gezeigt werden, dass unabhängig vom Ausgang einer oralen Nahrungsmittelprovokation die Lebensqualität der Patienten steigt. Das Vorgehen bei Nahrungsmittelprovokationen wird in nationalen (GPA-Manual: https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Stellungnahmen/Manual_NMA_2009.pdf) und internationalen Leitlinien (EAACI, PRACTALL-Konsensuspapier) detailliert beschrieben. Auf die Besonderheiten von Provokationen bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien geht die Leitlinie „Nahrungsmittelallergie infolge immunologischer Kreuzreaktivitäten mit Inhalationsallergenen“ ein [3].

4.4.2.1. Entscheidungskriterien und Einflussfaktoren

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

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

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

- mögliche Kumulationseffekte während des Pollenflugs,
- veränderte Reaktionslage durch Augmentationsfaktoren (körperliche Anstrengung, Infekte, Medikamenteneinnahme und Alkoholkonsum) sowie
- Begleiterkrankungen (z. B. instabiles Asthma bronchiale, Mastozytose).

4.4.2.2. Durchführung und Interpretation oraler Provokationstestungen

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

Tab. 15: Vorgehen bei Provokationstestungen

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

Eine negative Nahrungsmittelprovokation sollte durch eine repetitive Gabe der kumulativen Menge frühestens am Folgetag bestätigt werden. DBPCFC sind zeit- und personalaufwendig. Insofern kann eine negative offene Provokation einen sinnvollen ersten Schritt darstellen, um eine Nahrungsmittelallergie auszuschließen. Bei Patienten mit mäßig-gradigem oder schwerem atopischem Ekzem sind DBPCFC offenen Provokationen vorzuziehen. Sie sollten ebenfalls erfolgen, wenn die Beschwerden subjektiv, verspätet oder atypisch bzw. wenn die Patienten oder die Eltern ängstlich sind. Darüber hi-

naus ist ihr Einsatz bei allen wissenschaftlichen Untersuchungen sinnvoll, z. B. um die entsprechende klinische Relevanz und die Potenz der verschiedenen Allergene aufzuzeigen sowie Schwellendosiswerte der unterschiedlichen Nahrungsmittelallergenquellen zu bestimmen. Das verabreichte Nahrungsmittel sollte in

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

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

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

Nahrungsmittelprovokationen werden normalerweise abgebrochen, sobald sich klinisch objektivierbare Reaktionen zeigen, bzw. sind dann beendet, wenn die letzte verabreichte Menge und eine repetitive Gabe der kumulativen Gesamtdosis (z. B. am Folgetag) ohne klinische Symptome vertragen wurden. Treten subjektive Beschwerden auf, sollte die nächste Dosis zunächst bis zur Besserung ausgesetzt werden oder die letzte Dosis wiederholt werden. Sofortreaktionen treten überwiegend innerhalb von zwei Stunden nach der letzten Nahrungsmittelaufnahme auf. Ein atopisches Ekzem kann sich auch noch mehrere Stunden oder im Laufe des nächsten Tages nach Nahrungsmittelprovokation verschlechtern, daher ist die Untersuchung der Haut am Folgetag erforderlich. Urtikaria und/oder Angioödem sind die häufigsten Soforttypreaktionen, aber auch gastrointestinale, respiratorische oder kardiovaskuläre Beteiligungen kommen häufig vor.

4.4.2.3. Sicherheitsaspekte

Aus Sicherheitsgründen sollen orale Provokationen nur dort stattfinden, wo allergische Reaktionen einschließlich der Anaphylaxie adäquat und altersentsprechend behandelt werden können. Das Personal soll in der frühzeitigen Erkennung und im Notfallmanagement geübt und erfahren sein. Alters- und gewichtsadaptierte Notfallmedikamente, die benötigt werden könnten, sollen vor Beginn der Provokation z. B. in der Akte notiert und bereitgehalten werden. Für Patienten mit nicht-IgE-vermittelten Reaktionen sollten Provokationen entwickelt werden, die auf die individuellen Gegebenheiten zugeschnitten sind.

Kernaussagen

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

Rationale der Nahrungsmittelprovokation Kernaussagen

Indikation	Rationale
Häufige Indikationen für eine orale Nahrungsmittelprovokation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Unklare diagnostische Situation trotz detaillierter Anamnese und Testresultate (z. B. bei Patienten mit multiplen Nahrungsmittelsensibilisierungen aufgrund von Sensibilisierung gegen Panallergene wie Profilin oder Bet v 1) 2. Vermutete allergische Reaktion, bei der der Auslöser trotz Allergiediagnostik unklar bleibt (Reaktion nach zusammengesetzter Mahlzeit) 3. Nachweis einer Sensibilisierung, aber das entsprechende Nahrungsmittel wurde bisher nie oder nur in kleinen Mengen konsumiert 4. Bestätigung der klinischen Relevanz nach Besserung der klinischen Symptome, z.B. atopische Dermatitis, unter Eliminationsdiät 5. Nachweis einer natürlichen Toleranzentwicklung (bei persistierender IgE-Reaktivität) 6. Nachweis der Wirksamkeit einer kausalen Therapie, z. B. orale Immuntherapie im Rahmen der klinischen Forschung
	starker Konsens

4.5. Alternative diagnostische Tests

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

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

1. Tests mit fragwürdiger theoretischer Basis, fehlender Validität und ohne Reproduzierbarkeit. Dazu gehören Bioresonanz, Elektroakupunktur, Haaranalyse, Iridologie, Kinesiologie und zytotoxischer Lebensmitteltest (ALCAT-Test). Diese Methoden sind weder technisch noch klinisch erfolgreich validiert worden, um ihren Einsatz zu rechtfertigen.
2. Tests mit realen Messdaten, aber irreführender Interpretation: Bestimmungen von Immunglobulin G (IgG)- oder IgG4-Antikörpern bzw. Lymphozytentransformationstests mit Nahrungsmitteln erlauben keine Unterscheidung von Gesunden und Erkrankten [45], weder bei Nahrungsmittelallergie noch bei Nahrungsmittelunverträglichkeit. Die mangelnde diagnostische Spezifität bedingt viele positive Befunde bei Gesunden. Nahrungsmittelspezifisches IgG oder IgG4 zeigt lediglich, dass das Individuum wiederholt Kontakt mit dem entsprechenden Nahrungsmittel gehabt hat und stellt eine physiologische Reaktion des Immunsystems auf ein Fremdprotein dar. Die Proliferation von Lymphozyten nach Stimulation mit Nahrungsmitteln und das IgG bzw. IgG4 gegen Nahrungsmittel im Serum können bei Allergikern erhöht sein. Jedoch sind beide Tests wegen ihrer Streuung und der unzureichenden Spezifität nicht zur individuellen Diagnostik einer Überempfindlichkeit auf Nahrungsmittel geeignet [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Vom Einsatz der IgG/IgG4-Bestimmungen mit Nahrungsmitteln bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie oder -unverträglichkeit raten auch die EAACI [52], der amerikanische (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI) und der kanadische Allergologenverband (Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, CSACI) ab.

Empfehlungen

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

5. Verlauf und Therapie der Nahrungsmittelallergie

5.1. Natürlicher Verlauf

Kann eine Nahrungsmittelallergie in eine Toleranz übergehen?

Für welche Nahrungsmittel ist eine Toleranzentwicklung wahrscheinlich, für welche ungewöhnlich?

Die meisten primären IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien nehmen folgenden Verlauf:

Beginn im Säuglings- und Kleinkindesalter und Spontanremission teils bis zum Schulalter, teils im Jugendlichenalter [26] je nach Nahrungsmittel und Begleiterkrankung [54]/Kofaktoren.

Ein späterer Beginn im Schulalter und im Erwachsenenalter ist möglich, aber selten.

Der natürliche Verlauf ist stark von der Nahrungsmittelquelle abhängig: Kuhmilch- [55], Hühner- [56, 57], Weizen- [58] und Sojaallergien [59] tendieren zu einer Spontanremission über die ersten Lebensjahre. Erdnuss- [60, 61, 62, 63, 64], Baumnuss- [65], Fisch- und Krebstierallergien [66] persistieren dagegen häufig. Hohe spezifische IgE-Konzentrationen korrelieren häufig mit einer klinischen Relevanz und neigen seltener zu einer klinischen Toleranzentwicklung. Spezifische IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittel treten häufig bereits im Säuglings- und frühen Kleinkindesalter auf. Die Werte können im weiteren Verlauf ansteigen oder abfallen. Ein Abfall ist häufig mit einer Toleranzentwicklung verbunden. Es gibt Hinweise, dass sich der natürliche Verlauf der Nahrungsmittelallergie verändert, mit einer daraus resultierenden langsameren Toleranzentwicklung. [25, 54, 67]. Neuere Daten, hauptsächlich aus den USA, weisen darauf hin, dass niedrige spezifische IgE-Antikörper, kleine Haut-Pricktest-Durchmesser und ein milder Neurodermitisschweregrad eher mit einer Remission der Nahrungsmittelallergie einhergehen [25].

Nahrungsmittelallergien im Erwachsenenalter können eine Persistenz einer kindlichen Form oder eine De-novo-Entwicklung darstellen. Die Hauptauslöser sind gemäß Häufigkeit Apfel, Erdnuss, Kiwi, Haselnuss, Pfirsich, Kuhmilch, Hühner, Weizen, Fisch und Shrimps [68]. Häufiger als primäre Nahrungsmittelallergien sind Kreuzreaktivitäten durch spezifisches IgE gegen inhalative Allergene, im deutschsprachigen Raum vor allem als birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie (s. 4.2.). Diese im Erwachsenenalter auftretenden Nahrungsmittelallergien können persistieren [69].

Empfehlung

Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Kuhmilch-, starker Hühnerei-, Weizen- und Sojaallergie bei Kindern Konsens sollten orale Nahrungsmittelprovokationen in regelmäßigen Abständen (z. B. alle sechs, zwölf oder 24 Monate) wiederholt werden, um eine Toleranzentwicklung zu überprüfen.

Bei Kindern mit Erdnuss- und primärer Baum- Konsens nussallergie sowie Allergie gegen Fisch und Ölsaaten sollten Provokationstestungen in größeren Abständen (z. B. alle fünf Jahre) durchgeführt werden.

Szépfalusi, Lepp, Lange

5.2. Therapie

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

5.2.1. Akuttherapie der Nahrungsmittelallergie

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

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

Die Therapie der Nahrungsmittelallergie beruht auf:

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

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

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

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

Die Leitlinie Anaphylaxie beschreibt das Erkennen und die Behandlung anaphylaktischer Reaktionen. Hier müssen neben den notfallmedizinischen Maßnahmen (z. B. Flüssigkeits- und Sauerstoffgabe, Kreislaufmonitoring, ABCD-Maßnahmen) sofort sog. Notfallmedikamente eingesetzt werden. Sie sind definiert als Erstmedikation mit Sofortwirkung zur Abwendung der pathophysiologischen Effekte der Anaphylaxie. Hierzu gehören Adrenalin, Bronchodilatoren, Antihistaminika und Glukokortikosteroide [70]. Die intramuskuläre Gabe von Adrenalin bei Anaphylaxie gilt als Mittel der ersten Wahl [20]. Akutmedikamente zur Anaphylaxiebehandlung müssen in jeder Arztpraxis verfügbar sein.

Im Rahmen einer systematischen Übersicht der EAACI-Leitlinie zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie wurde nur eine schwache Evidenz für die Wirksamkeit von H1-Antihistaminika gefunden. Diese Aussage bezieht sich auf drei randomisierte und zwei nicht randomisierte Vergleichsstudien an Kindern und Erwachsenen mit akuten nichtlebensbedrohlichen Symptomen, die durch eine Nahrungsmittelallergie verursacht wurden [71].

Es gibt keinen Hinweis, dass Antihistaminika bei respiratorischen bzw. kardiovaskulären Beschwerden wirksam sind. Dagegen kann die vorbeugende Einnahme von Antihistaminika frühe Symptome der Anaphylaxie verschleiern und dadurch zu einem verspäteten Einsatz von notwendigem Adrenalin führen [70].

Nach Adrenalin und Antihistaminika nehmen Glukokortikosteroide gemäß der Leitlinie zur Akuttherapie der Anaphylaxie [70] auch einen festen Platz in der Notfallbehandlung von nahrungsmittelbedingten Allergien ein, obwohl in dieser Indikation keine systematischen klinischen Studien vorliegen [72, 73, 74]. Eine unspezifische membranstabilisierende Wirkung nach Zufuhr in hoher Dosierung (500–1.000 mg Methylprednisolon) wurde in Reviews postuliert. Sie sind aber bei mittlerer Dosierung (1–2 mg/kg Methylprednisolon) auch bei der Behandlung von Asthma effektiv und wirken protrahierten bzw. biphasisch verlaufenden Reaktionen entgegen [75, 76].

5.2.2. Medikamentöse (Dauer-)Therapie der Nahrungsmittelallergie

Studien zum prophylaktischen Einsatz von Mastzellstabilisatoren haben zu unterschiedlichen klinischen Ergebnissen geführt [77]. Vier randomisierte Studien und zwei nichtrandomisierte Vergleichsstudien zeigten, dass Mastzellstabilisatoren Symptome reduzieren können, während drei randomisierte Studien keine Wirksamkeit fanden.

Damit ist derzeit keine einheitliche Empfehlung zum Einsatz der Mastzellstabilisatoren möglich, sondern eine differenziertere Betrachtungsweise je nach untersuchtem Patientenkollektiv erforderlich.

- Der Wirkmechanismus von sogenannten Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycinsäure oder Ketotifen ist bis heute unklar. Während eine reduzierte Krankheitsaktivität bei intestinalen Symptomen durch möglicherweise positive Effekte auf die Darmbarriere beschrieben wird, finden sich bei kutaner und extraintestinaler Symptomatik negative Berichte zur Cromoglycinsäure [78, 79, 80, 81, 82, 83, 84].
- Zur Therapie mit Budesonid gibt es aktuell keine randomisierten Therapiestudien bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie. Die bisherigen Empfehlungen beruhen auf Fall- und Expertenberichten mit Extrapolation von Daten an Patienten mit eosinophilen Erkrankungen, die in etwa 50% mit IgE-vermittelter Allergie assoziiert sind [85, 86, 87].

Die genannten Therapieoptionen mit Mastzellstabilisatoren und Budesonid können bei ausschließlich gastrointestinalen Symptomen gegebenenfalls individuell erwogen werden. Sie sollten primär von Gastroenterologen bezüglich ihrer Wirksamkeit kritisch überprüft werden.

Empfehlungen

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

Lepp, Huttegger, Raitchel, Werfel, Schreiber

Tab. 16: Lebenszeitprävalenz von Nahrungsmittelallergien durch Selbsteinschätzung oder Nahrungsmittelprovokation. Bedeutung der Spontanremission im Kleinkindesalter

	Lebenszeitprävalenz (Selbsteinschätzung; 95%-KI) [16]	Lebenszeitprävalenz (Nahrungsmittelprovokation; 95%-KI) [16]	Spontanremission (bis zum LJ)	Referenz
Kuhmilch	6,0% (5,7–6,4)	0,6% (0,5–0,8)	80% (5. LJ)	[55]
Hühnerei	2,5% (2,3–2,7)	0,2% (0,2–0,3)	66% (7. LJ)	[56, 57]
Weizen	3,6% (3,0–4,2)	0,1% (0,01–0,2)	29% (4. LJ) 56% (8. LJ) 65% (12. LJ)	[58]
Soja	-	0,3% (0,1–0,4)	25% (4. LJ) 45% (6. LJ) 69% (10. LJ)	[59]
Erdnuss	0,4% (0,3–0,6)	0,2% (0,2–0,3)	0% [63] bis 57% [64]	[60, 61]
Fisch	2,2% (1,8–2,5)	0,1% (0,02–0,2%)	0%	[66]
Krebstiere	1,3% (0,9–1,7)	0,1% (0,06–0,3)	0%	[66]

KI, Konfidenzintervall; LJ, Lebensjahr

5.3. Langzeitmanagement der Nahrungsmittelallergie

Wie können Karenzmaßnahmen im Alltag erfolgreich umgesetzt werden?

5.3.1. Ernährungstherapie und Allergenkenzeichnung

Das Langzeitmanagement einer Nahrungsmittelallergie umfasst:

- die Karenz der verantwortlichen Nahrungsmittel,
- den Ersatz durch geeignete Lebensmittel und
- den Umgang mit den therapeutischen Maßnahmen im Alltag [4].

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

Allerdings darf die unzureichende und uneinheitliche Datenlage zur Wirksamkeit einer Karenz [88, 89, 90, 91] nicht so interpretiert werden, dass therapeutische Eliminationsdiäten wirkungslos seien.

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

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

5.3.2. Kuhmilchersatz

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

Welche konkrete Nahrung gewählt wird, ist individuell zu entscheiden: In der Regel wird als erste Wahl auf ein Extensivhydrolysat zurückgegriffen. Für Betroffene mit schweren Symptomen (vor allem auch gastrointestinal) können Aminosäureformula vorteilhaft sein [90, 92, 93, 94, 95].

Sojaformula können für Säuglinge unter zwölf Monaten nicht empfohlen werden. Darüber hinaus wird der Einsatz im ersten Lebensjahr aufgrund des Gehalts an Phytoöstrogenen, Phytat und Aluminium in Deutschland kritisch gesehen [96]. Dies ist besonders relevant bei einer hohen Zufuhr pro kg Körpergewicht, d. h. in den ersten sechs Lebensmonaten. Bei überwiegender Nährstoffversorgung über diese Milchersatznahrung und noch geringem Beitrag anderer Lebensmittel wäre das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Sojaformula ungünstig.

Partiell hydrolysierte Säuglingsnahrungen sind ebenso wenig wie Schafs- oder Ziegenmilch zur Therapie einer Kuhmilchallergie geeignet [97, 98].

5.3.3. Karenz seitens der Stillenden

Leiden gestillte Säuglinge unter Beschwerden, die eindeutig auf den mütterlichen Verzehr gewisser Nahrungsmittelallergene zurückgeführt werden können, sollte die Stillende nach diätetischer Beratung das/die vermutete/n bzw. auslösende/n Nahrungsmittel/n aus ihrem Speiseplan streichen. Werden Milch und Milchprodukte längerfristig eliminiert, ist die Mutter hinsichtlich ihrer Nährstoffdeckung zu beraten. Sofern, insbesondere für Kalzium, keine ausreichende Deckung über die Nahrungszufuhr erzielt werden kann, sind über den Tag verteilte Gaben von Nahrungsergänzungsmitteln notwendig [99].

5.3.4. Überwachung und Reevaluation bzgl. klinischer Relevanz

Umfangreiche und langfristige Karenzmaßnahmen sollten sorgfältig überwacht werden, da sie ...

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

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

Eine regelmäßige Überprüfung auf ihre klinische Relevanz ist notwendig, damit Karenzmaßnahmen nur so lange beibehalten werden, wie sie angemessen oder nötig sind. Im Fall einer Kuhmilch- oder Hühnereiallergie sollte eine solche Reevaluation mittels Provokation bei kleinen Kindern im Abstand von sechs bis zwölf Monaten und bei älteren Kindern im Abstand von zwölf bis 18 Monaten erfolgen.

Bei prognostisch ungünstigeren Allergenen wie Schalenfrüchten und Erdnüssen sollte die Reevalua-

tion individuell festgelegt und vor allem erwogen werden, wenn keine akzidentellen allergischen Reaktionen aufgetreten sind. Auch bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien hilft eine wiederholte Nachanamnese, das Spektrum der klinisch relevanten Kreuzreaktionen im Zeitverlauf korrekt zu erfassen.

5.3.5. Patientenschulung und Allergenkennzeichnung

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

Patienten, ihre Familien, Verwandte und Betreuungspersonen sollten:

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

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

1. Die LMIV schreibt die Deklaration von 14 wichtigen Auslösern von Allergien und nicht allergischen Unverträglichkeiten vor, wenn diese sowie daraus hergestellte Erzeugnisse einem Lebensmittel als Zutat (d. h. bewusst, rezepturgemäß) zugefügt wurden:

- glutenhaltiges Getreide: Weizen (Dinkel, Khorasan-Weizen), Roggen, Gerste, Hafer,
- Krebstiere, Eier, Fische, Erdnüsse, Sojabohnen, Milch,
- Schalenfrüchte: Mandeln, Haselnüsse, Walnüsse, Cashewnüsse, Pistazien, Pecannüsse, Paranüsse, Macadamia-/Queenslandnüsse,
- Sellerie, Senf, Sesamsamen, Sulfit, Lupinen und Weichtiere.

Die verpflichtende Kennzeichnung umfasst verpackte ebenso wie nicht verpackte Lebensmittel.

2. Nicht gesetzlich geregelt ist die Kennzeichnung des unbeabsichtigten Vorkommens eines Allergieauslösers in verpackter oder loser Ware. Die sogenannte Spurenkennzeichnung erfolgt freiwillig und gibt aufgrund fehlender Grenzwerte keinen Aufschluss über die Höhe (Allergenmenge) der Kontamination oder deren tatsächliche Wahrscheinlichkeit, noch stellt ihr Fehlen per se die Sicherheit eines Lebensmittels dar. Sie muss daher immer individuell interpretiert werden.

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

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

5.3.6. Therapeutischer Einsatz von Pro- und Präbiotika

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

Empfehlungen

Eine angemessene Eliminationsdiät wird als tragende Säule des Managements einer Nahrungsmittelallergie empfohlen. starker Konsens

Eine Eliminationsdiät sollte auf einer fundierten Allergiediagnostik basieren. Die Indikation sollte regelmäßig reevaluiert werden. starker Konsens

Personen mit Nahrungsmittelallergie, die langfristig eine Eliminationsdiät durchführen, sollten durch eine allergologisch ausgewiesene Ernährungsfachkraft beraten werden. starker Konsens

Patienten sollten über die Allergenkennzeichnung (gemäß Lebensmittelinformationsverordnung) und bestehende Lücken aufgeklärt werden. Konsens

Bei einer bestehenden Kuhmilchallergie insbesondere im Säuglingsalter und ggf. Kleinkindesalter sollen Extensivhydrolysate oder alternativ Aminosäureformula empfohlen werden. starker Konsens

Bei einer bestehenden Kuhmilchallergie sind Sojaformula als Kuhmilchersatz Produkte der zweiten Wahl und sollten für Säuglinge unter zwölf Monaten nicht empfohlen werden. starker Konsens

5.3.7. Lücken und wichtige Forschungsfelder im Hinblick auf das Langzeitmanagement

- Langzeiteffekt einer Eliminationsdiät auf die Ernährung und die Lebensqualität,
- Wirkung auf Toleranzentwicklung durch veränderte Allergene (verbackene Milch/verbackenes Ei),
- langfristige Nachteile von Reis- und Sojaformula bzgl. Nährstoffdeckung,
- stammspezifische (auf bestimmte Mikroorganismen bezogene) Wirkungen auf das Management der Nahrungsmittelallergie durch Gabe von Probiotika,
- Ermittlung allergenspezifischer Schwellenwerte. Ziel: Schutz der Lebensmittelallergiker vor schweren Reaktionen und Optimierung der Lebensmittelkennzeichnung hinsichtlich Zutaten- und Spurenkennzeichnung (unbeabsichtigte Einträge).

Reese, Schnadt, Schäfer, Fuchs

5.4. Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergie

Kann bei Patienten mit Nahrungsmittelallergie eine wirksame Immuntherapie durchgeführt werden?

5.4.1. Einsatz der spezifischen Immuntherapie (SIT) bei der Nahrungsmittelallergie

Wiederholt wurde versucht, die primäre Nahrungsmittelallergie mithilfe der

- subkutanen (SCIT),
- sublingualen (SLIT) oder
- oralen (OIT) spezifischen Immuntherapie mit Nahrungsmitteln oder Nahrungsmittelextrakten zu behandeln.

Zur Behandlung der pollenassozierten Nahrungsmittelallergie wurden die primär sensibilisierenden Pollenextrakte sublingual und subkutan eingesetzt, zudem wurde die orale und sublinguale Applikation der Nahrungsmittel direkt untersucht.

5.4.2. Einsatz der SCIT bei der Nahrungsmittelallergie

Bei der SCIT mit Nahrungsmittelallergenextrakten konnten zwei Studien Hinweise für eine Überlegenheit der Behandlung mit Verum gegenüber Placebo bei der primären Nahrungsmittelallergie zeigen [100, 101]. Ähnliches konnte auch für die Wirksamkeit subkutan applizierter Pollenallergene auf die pollenassozierte Nahrungsmittelallergie in vier Studien gezeigt werden [102, 103, 104, 105]. Hierbei wurde die Wirkung der SCIT auf die birkenassozierte Apfel-/Haselnussallergie untersucht. Eine randomisierte Studie fand keine Wirksamkeit einer Birken-SCIT auf die birkenassozierte Haselnussallergie [106].

5.4.3. Einsatz der SLIT bei der Nahrungsmittelallergie

Die in vier randomisierten Studien geprüfte SLIT mit Nahrungsmittelallergenen verbesserte die Toleranz und reduzierte die allergischen Symptome auf Erdnuss, Haselnuss und Pfirsich [107, 108, 109, 110]. Eine randomisierte Studie mit Birkenpollenallergenen konnte keine Verbesserung bei Probanden mit einer Apfelallergie zeigen [111].

5.4.4. Einsatz der OIT bei der Nahrungsmittelallergie

Die OIT mit verschiedensten Nahrungsmittelallergenen führt zu einer verbesserten klinischen Toleranz im Kindes- und Erwachsenenalter. Das konnte in verschiedenen randomisierten und nichtrandomisierten kontrollierten Studien – vor allem mit Kuhmilch, Hühnerei und Erdnuss [112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128] – sowie zum Teil in darauf basierenden systematischen Reviews („gepoolten“ Analysen) gezeigt werden [129, 130, 131, 132, 133]. Allerdings traten bei vielen Patienten unter OIT mit dem Allergen Nebenwirkungen auf, die meist nicht schwer waren.

Eine randomisierte Studie zeigte keine bessere Wirksamkeit unter OIT mit Kuhmilch oder Hühnerei im Vergleich zur Eliminationsdiät in Bezug

auf die Toleranzentwicklung, allerdings wurde diese Studie an kleinen Kindern durchgeführt [134]. Eine weitere Studie zeigte für die Kuhmilchallergie, dass die OIT im direkten Vergleich wirksamer war als die SLIT, allerdings von mehr Nebenwirkungen begleitet [116]. Bei der birkenpollenassozierten Nahrungsmittelallergie zeigte eine Studie, dass regelmäßiger Apfelkonsum zur Toleranz führte [135]. Obwohl die Ergebnisse zur OIT vielversprechend klingen, ist die Evidenz insgesamt nur von geringer Qualität. Sie sollte daher nur in therapeutischen Forschungsprojekten eingesetzt werden [77]. Bisher fehlen Daten zum Langzeiteffekt. Bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie sollte wegen der widersprüchlichen Daten zur Wirksamkeit eine subkutane und sublinguale Immuntherapie mit Pollenallergenen nur eingesetzt werden, sofern auch die primäre Inhalationsallergie eine Behandlung erfordert [3].

Empfehlungen

Primäre Nahrungsmittelallergie

Die spezifische orale, sublinguale oder subkutane Immuntherapie mit Nahrungsmittelallergenen sollte bei der primären Nahrungsmittelallergie zurzeit nur im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden. starker Konsens

Pollenassozierte Nahrungsmittelallergie

Eine pollenassozierte Nahrungsmittelallergie sollte mit einer subkutanen oder sublingualen Immuntherapie mit Pollenallergenen nur dann behandelt werden, wenn gleichzeitig pollenbedingte Atemwegsbeschwerden bestehen. starker Konsens

Bei der pollenassozierten Nahrungsmittelallergie sollte die orale Immuntherapie mit Nahrungsmittelallergenen zurzeit nur im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden. starker Konsens

Vieths, Treudler, Beyer (modifiziert nach [77])

5.5. Alltagsmanagement bei Patienten mit Anaphylaxierisiko

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

5.5.1. Aufklärung und Risikobewertung

Aufklärung und Training sind die wesentlichen Bestandteile des Alltagsmanagements von Nahrungsmittelallergien. Für Patienten mit erhöhter Gefahr (Risiko) für schwere allergische Reaktionen gehört eine Risikobewertung unbedingt dazu.

Patienten, Angehörige und Betreuer bekommen:

- einen individuell angepassten Management-Plan (s. Abschnitt 5.3.1.),
- einen Anaphylaxie-Pass und
- einen Anaphylaxie-Notfallplan (s. Anaphylaxie-Leitlinie [70]).

5.5.2. Notfallplan

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

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

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

5.5.3. Schulung und Anaphylaxietraining

Das Training sollte folgende Aspekte umfassen:

- patientenspezifische Vermeidungsstrategien zu Hause und im sozialen Umfeld,
- das Erkennen und Deuten von Warnsignalen,
- wann und wie allergische Reaktionen behandelt werden müssen und
- wann und wie ein verordneter Adrenalin-Autoinjektor angewendet werden muss.

5.5.4. Wer soll geschult werden?

Alle beruflich involvierten Personen sollten in die Schulung miteinbezogen werden. Dazu gehören u. a.:

- Haus- und Kinderärzte,
- Ernährungsfachkräfte,
- Küchenpersonal,
- Lehrer und Erzieher,
- Ersthelfer in Betrieben.

Ein multidisziplinärer Ansatz sowie die Bereitstellung von schriftlichem oder online erhältlichem Informationsmaterial zu Nahrungsmittelallergien verbessern offenbar das Wissen und die korrekte Anwendung von Adrenalin-Autoinjektoren und tragen zur Verminderung allergischer Reaktionen bei [136].

Neben den direkten Familienmitgliedern sollten auch andere enge Bezugspersonen im sozialen Umfeld, z. B. in der Kinderbetreuung oder Schule und am Arbeitsplatz, informiert sein, ebenso das Personal in Kantinen, Restaurants, im Flugzeug etc.

5.5.5. Patientenorganisationen

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

Empfehlungen

Patienten, deren Angehörige und Betreuungspersonen sollen über die zu meidenden Lebensmittel informiert werden und praktische Hinweise zu Vermeidungsmaßnahmen, zur Erkennung und zum Selbstmanagement zukünftiger Reaktionen erhalten. starker
Konsens

Patienten sollten die Empfehlung erhalten, sich an eine geeignete Patientenorganisation zu wenden. Konsens

Nahrungsmittelallergische Patienten mit Anaphylaxierisiko sollten einen Anaphylaxie-Pass erhalten und an einer Patienten-/Elternschulung teilnehmen. starker
Konsens

Schnadt, Fischer, Schäfer

6. Aktuelle Entwicklungen zur Diagnostik und Therapie von Nahrungsmittelallergien

Welche neuen diagnostischen und therapeutischen Verfahren befinden sich in der Entwicklung?

6.1. Diagnostik

Bei molekularen (Synonym: komponentenbasierten) diagnostischen Tests werden die spezifischen IgE-Antikörper gegenüber Einzelallergenen aus Nahrungsmitteln bestimmt. Dieses Vorgehen verbessert die Testempfindlichkeit und diagnostische Sensitivität der In-vitro-Testung, ihre analytische Spezifität und bei wenigen Nahrungsmittelabklärungen auch die diagnostische Spezifität:

- Bei der Erdnussallergie steigert die spezifische IgE-Bestimmung gegen das Majorallergen Ara h 2 die diagnostische Spezifität auf Werte zwischen 72 % und 96 % [137, 138, 139, 140].
- Bei Kindern mit Erdnussallergie ergibt ein Ara h 2 von mehr als 40 kU/l eine 95 %ige Wahrscheinlichkeit einer positiven oralen Provokation.
- ω -5-Gliadin-spezifisches IgE besitzt eine hohe diagnostische Wertigkeit bei der anstrengungsinduzierten Nahrungsmittelallergie gegenüber Weizen [141].
- Spezifisches IgE gegenüber rGly m 4 bei Sojamilchallergie bei birkenpollensensibilisierten Patienten steigert erheblich die Testempfindlichkeit (geringere LoQ) und diagnostische Sensitivität im Vergleich zur extraktbasierten Diagnostik.

Auch für bestimmte Früchte (Apfel, Pflirsich, Kiwi), Haselnuss und Erdnuss, Soja, Fisch und Schalentiere sind Reagenzien für die molekulare Diagnostik verfügbar, um spezifische Sensibilisierungsprofile aufzudecken. Weitere Studien sollten die klinische Brauchbarkeit der molekularen IgE-Diagnos-

tik bestätigen. Aktuell kann die IgE-Bestimmung gegen Einzelallergene zur Risikoabschätzung beitragen, aber die placebokontrollierte Provokationstestung nicht ersetzen.

Basophilenaktivierungsassays wurden für die Diagnostik der Kuhmilch, Hühnerei und Erdnussallergie [140, 142, 143] aber auch im Rahmen der Diagnostik pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie in kleinen klinischen Studien untersucht [144, 145, 146]. Der Basophilenaktivierungstest (BAT), in der Regel analytisch außerordentlich empfindlich, hat eine höhere diagnostische Spezifität und einen besseren negativen Vorhersagewert als der Hauttest und die spezifischen IgE-Messungen, ohne die diagnostische Sensitivität oder den positiven prädiktiven Wert zu beeinflussen. Da der BAT jedoch ein spezialisiertes Laborsetting benötigt und größere klinische Studien zur diagnostischen Sensitivität und Spezifität im Bereich der Nahrungsmittelallergie fehlen, ist und wird dieser Test primär für Forschungsarbeiten im Bereich der Nahrungsmittelallergie empfohlen.

Neue diagnostische Möglichkeiten entstehen durch die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen überlappende synthetische lineare Peptide. Dieser Ansatz wurde bislang für Milch [147, 148, 149], Erdnuss [150, 151], Ei [152], Shrimp [153, 154] und auch Sellerie [155] beschrieben, jedoch sind derzeit keine peptidbasierten Testverfahren auf dem Markt erhältlich, die für die Praxis empfohlen werden können.

6.2. Therapie

Derzeit ist eine zugelassene spezifische Immuntherapie zur Behandlung einer Nahrungsmittelallergie nicht verfügbar (s. Abschnitt 5.3.2). Unabhängig von oralen und sublingualen immuntherapeutischen Ansätzen [156] wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer epikutanen Allergenimmuntherapie bei Erdnussallergikern in einer multizentrischen Studie untersucht [157, 158].

Da Nahrungsmittelallergien in der Regel IgE-vermittelt ablaufen, wurde untersucht, mit einer Anti-IgE-Behandlung die Auslösung von Symptomen zu verhindern. Trotz vielversprechender Ergebnisse [159] wurde dieser Ansatz vorerst nicht weiterverfolgt. Kürzlich wurde ein kombinierter Ansatz (Anti-IgE-Antikörper plus OIT) bei Patienten mit Erdnussallergie in ersten Fallserien geprüft [160]. Aufgrund der positiven Berichte aus der Literatur sollte im Einzelfall geprüft werden, ob bei einem Patienten mit schwerer, potenziell lebensbedrohlicher Nahrungsmittelallergie eine Anti-IgE-Behandlung durchgeführt werden sollte.

Worm, Ballmer-Weber, Watzl

7. Nahrungsmittel als Berufsallergien

Wie häufig ist eine berufsbedingte Nahrungsmittelallergie und was sind die Auslöser?

Wie wird eine berufsbedingte Nahrungsmittelallergie diagnostiziert und was sind die Konsequenzen für die Berufsfähigkeit?

7.1. Epidemiologie und Auslöser

IgE-vermittelte Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene können auch über die Haut oder die Atemwege erworben und klinisch manifest werden, was vornehmlich beruflich, aber auch außerberuflich vorkommt [3]:

- bei inhalativer Exposition als (arbeitsbedingte) allergische Rhinopathie und/oder allergisches Asthma,
- bei kutaner Exposition als Kontakturtikaria (KU) und/oder Proteinkontaktdermatitis (PKD) an der Lokalisation des Proteinkontaktes (überwiegend an den Händen) [161, 162] (**Tab. 17**).

Inhalative Symptome auf Nahrungsmittelallergene können zur Entstehung einer Berufskrankheit (BK) 4301 führen, IgE-vermittelte kutane Hauterscheinungen in einer BK 5101 resultieren.

In der Allgemeinbevölkerung sind KU und PKD auf Nahrungsmittelallergene sehr selten, in den nahrungsmittelverarbeitenden Berufen ist der Anteil von PKD und KU je nach Beruf und Kollektiv deutlich höher (1,5–20 %) [161, 163, 164]. Die Prävalenz arbeitsbedingter asthmatischer Erkrankungen von exponierten Beschäftigten liegt zwischen 1 % und 20 % und ist besonders hoch unter Bäckern [165, 166, 167]. Mehlstauballergie auf Weizen- und Roggenmehl stellt die häufigste Ursache einer beruflich bedingten allergischen obstruktiven Atemwegserkrankung in Deutschland dar [166, 167].

Nahrungsmittelallergene unterschiedlichster Allergenquellen wurden als Auslöser beschrieben [161, 167, 168, 169]. Asthmatische Bäcker mit Sensibilisierung nach inhalativer Weizenmehlexposition zeigen andere Allergenprofile als Personen mit oral erworbener weizeninduzierter Nahrungsmittelallergie [166, 167]. Inwieweit gewisse Nahrungsmittelallergene je nach Exposition (oral, inhalativ, kutan) spezifische allergische Symptome auslösen (**Tab. 18**), ist für die meisten Allergenquellen noch nicht geklärt [166, 170].

7.2. Prävention

Schutz der Beschäftigten vor Allergenexposition und Sensibilisierung durch Minimierung der arbeitsbedingten Gesundheitsgefährdungen ist zur Prävention IgE-vermittelter Haut- und Atemwegserkrankungen erforderlich [167, 178]. Dazu existieren umfangreiche berufsdermatologische und arbeitsmedizinische Leitlinien und Empfehlungen

[162, 164, 165, 178, 179, 180, 181, 182]. Zur Optimierung von Präventionsmaßnahmen soll die zuständige Berufsgenossenschaft frühzeitig bereits bei Krankheitsverdacht informiert werden:

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

7.3. Klinik und Differenzialdiagnostik

In nahrungsmittelverarbeitenden Berufen sind beruflich verursachte Hauterscheinungen unterschiedlicher Genese an den Händen häufig, wobei ekzematöse Hauterscheinungen überwiegen. Handekzeme können irritativer, allergischer und endogener Genese sein. Spezifische berufliche und außerberufliche Auslöser sind anamnestisch und mittels Epikutantest abzuklären [3, 163, 178].

Die IgE-vermittelte Kontakturtikaria auf Nahrungsmittelallergene ist von einer nicht immunologischen Kontakturtikaria (z. B. ausgelöst durch Benzoesäure, Natriumbenzoat, Sorbinsäure, Abietinsäure, Nikotinsäureester, Zimtsäure, Zimtaldehyd, Perubalsam) zu unterscheiden [163]. Letztere bleibt meist auf das Kontaktareal beschränkt, während bei IgE-vermittelter Kontakturtikaria systemische Manifestationsformen auftreten können [183]. Berufsunabhängige Urtikariaformen sollten differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden [184].

7.4. Diagnostik

Bei Verdacht auf IgE-vermittelte arbeitsplatzbezogene allergische Erkrankungen, insbesondere arbeitsbedingte Rhinopathie/Asthma, soll die Diagnostik frühzeitig erfolgen, solange der Patient den Arbeitsplatz noch nicht aufgegeben hat [165].

Die Stufendiagnostik umfasst Anamnese, Pricktest (bei PKD zusätzlich Epikutantest), spezifische IgE-Bestimmung und Expositionstests [161, 162, 167, 171, 180, 181]. Da Extrakte für beruflich relevante Nahrungsmittelallergene häufig fehlen oder nicht ausreichend standardisiert sind, kann sich die In-vivo- und In-vitro-Diagnostik schwierig gestalten [166, 167]. Diagnostische Sensitivität und Spezifität variieren bei den derzeit verfügbaren Berufsallergenen je nach Allergenquelle und -Testlösung z. T. erheblich [182, 185]. Pricktest-Lösungen unterschiedlicher Hersteller sollen bis auf Weiteres parallel getestet werden [182]. Zum Nachweis von KU und PKD auf instabile Nahrungsmittelallergene soll ein Pricktest mit frischem Material durchgeführt werden [161, 186].

Pricktests zur Diagnostik beruflicher Typ-I-Allergien sollen mit einer Metalllanzette, sofern möglich mithilfe von Doppelbestimmungen durchgeführt werden. Sofern reproduzierbar, sollen bei negativer Negativkontrolle auch Quaddeln mit einem geringen Quaddeldurchmesser ($\geq 1,5$ mm) als positiv bewertet und serologisch bestätigt werden [182]. Es können sowohl ärztlich kontrollierte Allergenkarrenz

Tab. 17: Formen, Klinik und Charakteristika berufsabhängiger Nahrungsmittelallergien

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

Tab. 18: Allergenprofile und Vorkommen als Berufsallergene (Beispiele)

Allergenquelle	Relevante Allergene bei Verzehr	Berufsallergene	Beruf	Quelle
Weizen	ω-5-Gliadin (Tri a 19), u. a.: „wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis“ (WDEIA); Profilin (Tri a 12), nsLTP (Tri a 14); Agglutinin Isolectin 1 (Tri a 18), ω-5-Gliadin (Tri a 19), γ-Gliadin (Tri a 20), Thioredoxin (Tri a 25), „High-molecular-weight“ (HMW)-Glutenin (Tri a 26), u. a.	α-Amylase-Trypsin-Inhibitoren (z. B. Tri a 28, Tri a 29.0101, Tri a 29.0201, Tri a 30, Tri a 15); „thiol reductase“ (Tri a 27); Thioredoxin (Tri a 25), Triosephosphatisomerase, α-/β-Gliadin, 1-Cysperoxiredoxin (Tri a 32), Dehydrin (Tri a DH, Serpin, Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GA3PD), ω-5-Gliadin (Tri a 19), nsLTP (Tri a 14); Serinproteaseinhibitor (Tri a 39), u. a.	Bäcker	[166, 167, 169, 171]
Rind	Rindfleisch: Bos d 6 und α-GAL	Rinderhaar: Bos d 2 (Lipocalin)	Landwirte	[172]
Soja	Gly m 4 (PR-10-Homolog), Gly m 5 (β-Conglycinin), Gly m 6 (Glycinin) u. a.	Sojamehl: hochmolekulare Allergene (Gly m 5 und 6)	Bäcker	[173, 174]
		sojahaltiger Staub: niedermolekulare Allergene (Gly m 1 und Gly m 2)	Hafenarbeiter	
Fisch	Parvalbumin z. B. Gad m 1.0101 Gad m 1.0102 Gad m 1.0201 Gad m 1.0202 Sal s 1.0101 Enolase z. B. Gad m 2.0101 Sal s 2.0101 Aldolase Gad m 3.0101 Sal s 3.0101	Haut und inhalativ Parvalbumin, Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase	fischverarbeitende Industrie, Koch	[175, 176, 177]

nsLTP, nicht spezifisches Lipidtransferprotein.

und Reexposition, als auch arbeitsplatzbezogene Provokationstestungen zur Diagnosesicherung erforderlich sein. Der spezifische inhalative Provokationstest entspricht dem Goldstandardverfahren für viele Auslöser des Berufsasthmas [165]. Ein negatives Ergebnis in diesem Test oder nach einer Exposition am Arbeitsplatz reicht allerdings nicht aus, um die Diagnose arbeitsbedingtes Asthma bei anderweitig guter Evidenz auszuschließen [165, 167, 180]. Weitere diagnostische Maßnahmen enthält die Leitlinie „Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen“ [165, 180].

7.5. Verlauf und Therapie

Bei beruflich verursachten IgE-vermittelten Allergien gegen Nahrungsmittelbestandteile soll eine frühzeitige Allergenkarrenz angestrebt werden, um zunehmende Symptome und die Entstehung einer BK 5101 (bei allergischen Hauterscheinungen) und BK 4301 (bei allergischen Atemwegssymptomen) zu verhindern [165, 179, 187]. Therapeutische Maßnah-

men und der Nutzen verschiedener Managementoptionen bei arbeitsbedingter allergischer Rhinopathie und obstruktiver Atemwegserkrankung sind der Leitlinie „Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen“ [165] zu entnehmen. Allergenkarrenz durch Expositionsmeidung oder Einsatz einer geeigneten Schutzausrüstung können zur Verbesserung oder Abheilung IgE-vermittelter Hauterscheinungen auf Nahrungsmittelallergene führen, sind aber nicht immer erfolgreich [162]. Im nahrungsmittelverarbeitenden Bereich zeigen Betroffene mit PKD schwerere Verlaufsformen und eine ungünstigere Prognose als Patienten mit Hauterscheinungen an den Händen anderer Genese. Signifikante Unterschiede bestanden bezüglich

- der Notwendigkeit, konsequent Schutzhandschuhe bei der Arbeit zu tragen,
- der Dauer von Arbeitsunfähigkeitszeiten und
- der Häufigkeit von Berufswechseln [164].

Ist eine Symptomkontrolle mittels Allergenkarrenz oder reduzierte Exposition durch technische oder or-

ganisatorische Maßnahmen oder eine persönliche Schutzausrüstung nicht zu erzielen, kann bei beruflich erworbener IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie ein objektiver Zwang zur Tätigkeitsaufgabe bestehen. In die Bewertung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) geht neben dem Ausmaß der klinischen Erscheinungen [183] auch der Anteil der durch die Allergie verschlossenen Arbeitsplätze auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt ein [179, 187].

Es kann vorkommen, dass durch Nahrungsmittelallergene gleichzeitig eine berufliche Haut- und Atemwegssymptomatik ausgelöst wird. Da es sich um ein einheitliches allergisches Krankheitsgeschehen mit Symptomen an verschiedenen Organen handelt, ist diese Konstellation als ein Versicherungsfall – gestützt auf die BK-Nr. 5101 und BK-Nr. 4301 – zu behandeln und eine Gesamt-MdE unter Berücksichtigung der Auswirkungen der Allergie zu bilden [187, 188].

Empfehlungen/Kernaussagen

Die Diagnostik bei Verdacht auf IgE-vermittelte arbeitsplatzbezogene allergische Erkrankungen soll frühzeitig erfolgen, solange der Patient den Arbeitsplatz noch nicht aufgegeben hat, um zusätzlich zur spezifischen Stufendiagnostik u. a. bedarfsweise arbeitsplatzbezogene Messungen und Expositionstestungen durchführen zu können.

starker
Konsens

Auch bei berufsbedingten Nahrungsmittelallergien soll die Allergenkarrenz im Vordergrund stehen, ggf. in Form einer Expositionsvermeidung durch geeignete Schutzmaßnahmen. Ist dies nicht möglich, sollte der Zwang der Tätigkeitsaufgabe geprüft werden.

starker
Konsens

Mahler, Jappe, Zuberbier

Methodenreport

Initiierung der Leitlinie und Beteiligung von Interessengruppen

Die S2k-Leitlinie „Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien“ (AWMF-Registernummer 061–031) wurde von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) initiiert. Die Koordination des Leitlinienprojektes übernahm Prof. Dr. med. Margitta Worm am Allergie-Centrum-Charité. Die methodische Betreuung erfolgte durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM), PD Dr. med. Alexander Nast.

15 Fachgesellschaften, Berufsverbände und andere Organisationen beteiligten sich an der Erstellung der Leitlinie und entsandten Mandatsträger für die Leitliniengruppe (Tab. 19). Patienteninteressen wurden durch den Deutschen Allergie- und Asthmabund vertreten.

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Text- und Empfehlungsentwürfe der Leitlinienkapitel wurden durch die Autoren ausgearbeitet und anschließend der Leitliniengruppe per E-Mail vorgelegt. Bei der Ableitung der Empfehlungen wurden drei Empfehlungsgrade, die die Stärke der Empfehlungen ausdrücken, unterschieden (Tab. 1).

Im Rahmen zweier interdisziplinärer Konsensuskonferenzen am 11. April 2014 und 4. Juli 2014 in Berlin wurden die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch PD Dr. med. Alexander Nast (AWMF-Leitlinienberater) moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95 % Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75 % Zustimmung). Bei einer Empfehlung konnte nur eine „mehrheitliche Zustimmung“ erzielt werden (50–74 % Zustimmung). Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert. Für jene Empfehlungen oder Kernaussagen, für die aus zeitlichen Gründen kein Konsens im Rahmen der Konsensuskonferenz erzielt werden konnte, wurde ein Delphi-Verfahren durchgeführt.

Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Organisationen

Am 27. März 2015 wurde das Leitlinienmanuskript den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbänden sowie der Patientenorganisation zur Kenntnisnahme und der Bitte um formale Verabschiedung zugeschickt.

Vom 27. März 2015 bis 28. Mai 2015 erfolgte die Zustimmung der Organisationen.

Finanzierung der Leitlinie

Durch die DGAKI wurden Reisekosten für die beteiligten DGAKI-Mitglieder sowie Bewirtungskosten im Rahmen der Konsensustreffen und Moderationskosten in Höhe von 10.000 Euro (an die Charité, Arbeitsgruppe PD Dr. med. Alexander Nast) finanziert.

Darlegung und Umgang mit Interessenkonflikten

Zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte haben alle Mitglieder der Leitliniengruppe das Formular „Erklärung über Interessenkonflikte“ ausgefüllt.

Tab. 19: Beteiligte Organisationen

Organisation	Vertreter
Ärzterverband Deutscher Allergologen (ÄDA)	Prof. Dr. med. Thomas Fuchs Dr. med. Ute Rabe
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)	Dr. med. Peter J. Fischer
Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)	Sabine Schnadt
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. Regina Treudler
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Prof. Dr. med. Margitta Worm Prof. Dr. med. Uta Jappe Prof. Barbara Ballmer-Weber Prof. Dr. med. Thomas Werfel Prof. Dr. med. Torsten Zuberbier Prof. Dr. med. Joachim Saloga PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe
Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE)	Prof. Dr. Bernhard Watzl
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff Prof. Dr. med. Martin Raithel
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie	Prof. Dr. med. Ludger Klimek PD Dr. Martin Wagenmann
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Prof. Dr. med. Berthold Koletzko
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)	Prof. Dr. med. Bodo Niggemann Prof. Dr. med. Kirsten Beyer Dr. med. Lars Lange
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Dr. med. Ute Lepp Prof. Dr. med. Jens Schreiber
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)	Dr. med. Martin Claßen
Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der DDG	Prof. Dr. med. Vera Mahler
Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)	Prof. Dr. med. Zsolt Szépfalusi Dr. med. Isidor Huttegger
Berufsverband Oecotrophologie e.V. (VDOE)	Dr. rer. medic. Imke Reese Dipl. oec. troph. Christiane Schäfer
Methodik/AWMF-Leitlinienberater	PD Dr. med. Alexander Nast

In der Konsensuskonferenz wurden die Erklärungen vorgestellt und darüber diskutiert. Es wurden keine bedeutsamen Interessenkonflikte festgestellt.

Eine Zusammenfassung der Interessenkonflikt-erklärung ist auf der AWMF-Website unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/061-031.html> abrufbar.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren
Gültig bis 31. Juni 2018, die Aktualisierung soll durch die Verantwortungsträger der DGAKI, aktu-

ell Leitlinienkoordinatorin dieser Leitlinie Frau Prof. Dr. Margitta Worm, eingeleitet werden.

Univ.-Prof. Dr. Margitta Worm

Allergie-Centrum-Charité
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin, Deutschland
E-Mail: margitta.worm@charite.de

Interessenkonflikt

Eine Zusammenfassung der Interessenkonfliktklärung ist auf der AWMF-Website unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/061-031.html> abrufbar. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Zitierweise

Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Claßen M, Fischer PJ, Fuchs T, Huttegger I, Jappe U, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lepp U, Mahler V, Nast A, Niggemann B, Rabe U, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, Schnadt S, Schreiber J, Szépfalusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Watzl B, Werfel T, Zuberbier T, Kleine-Tebbe J. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. S2K-Guidelines of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). *Allergo J Int* 2015;24:256–93

DOI: 10.1007/s40629-015-0070-4

Literatur

- Niggemann B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U et al. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 2011;20:149–60
- Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J* 2010;19:402–15
- Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schäfer C, Reese I, Saloga J et al. Nahrungsmittelallergie infolge immunologischer Kreuzreaktivitäten mit Inhalationsallergenen. *Allergo J Int* 2014;23:16–31
- Lepp U, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M et al. Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 2010;19:187–95

5. Werfel T, Fuchs T, Reese I, Erdmann S, Henzgen M, Kleine-Tebbe J et al. Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. Positionspapier der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGA). *Allergologie* 2003;26:33–41
6. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T et al. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. *Allergo J* 2008;17: 540–9
7. Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M et al. [In vitro diagnostics and molecular basis of IgE-mediated food allergies]. *Allergologie* 2009;32:177–94
8. Muche-Borowski C, Selbmann HK, Nothacker M, Müller W, Kopp I; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Ständige Kommission Leitlinien, eds. AWMF-Regelwerk Leitlinien. 1st ed. 2012. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/AWMF-Regelwerk-Weblinks.pdf. Zugegriffen: 31.07.2014
9. Beyer M, Geraedts M, Gerlach FM, Güllich M, Kopp I, Lelgemann M et al; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, eds. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI): Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). 2008. <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>. Zugegriffen: 31.07.2014
10. Nast A, Sporbeck B, Jacobs A, Erdmann R, Roll S, Sauerland U et al. Study of perceptions of the extent to which guideline recommendations are binding: a survey of commonly used terminology. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:663–8
11. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008–25
12. Silva D de, Panesar SS, Thusu S, Rader T, Werfel T, Muraro A et al. The acute and long-term management of food allergy: protocol for a rapid systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3:12
13. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76–86
14. Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:491–503; quiz 4–5
15. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE. Quality of life measures for food allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1014–20
16. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62–75
17. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004;59:338–45
18. 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;34:1534–41
19. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2013;56:698–706
20. Worm M, Eckermann O, Dolle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:367–75
21. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:625–31
22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), eds. Leitlinien-Detailansicht: Allergieprävention. Registernummer 061 - 016. 2014. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-016.html>. Zugegriffen: 01.09.2014
23. Pali-Scholl I, Herzog R, Wallmann J, Szalai K, Brunner R, Lukschal A et al. Antacids and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1091–8
24. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906–20
25. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291–307; quiz 8
26. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1–58
27. Commins SP, Platts-Mills TA. Tick bites and red meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:354–9
28. Wood A, Baxter G, Thies F, Kyle J, Duthie G. A systematic review of salicylates in foods: estimated daily intake of a Scottish population. *Mol Nutr Food Res* 2011;55 Suppl 1:S7–S14
29. Diesner SC, Pali-Scholl I, Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Mechanismen und Risikofaktoren für Typ 1 Nahrungsmittelallergien: Die Rolle der gastrischen Verdauung. *Wien Med Wochenschr* 2012;162:513–8
30. Worm M, Babina M, Hompes S. Causes and risk factors for anaphylaxis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:44–50
31. Renz H, Biedermann T, Bufe A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M et al. In-vitro-Allergiediagnostik. *Allergo J* 2010;19: 110–28
32. Canonica GW, Anotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, Hage M van, Baena-Cagnani CE et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;6:17
33. Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M et al. In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 2009;18:132–46
34. Kleine-Tebbe J. Molekulare Allergiediagnostik: Entwicklung und Bedeutung für die klinische Praxis. *Allergologie* 2013;36:327
35. Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S. Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1323–30
36. Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev* 2008;29 Suppl 1:S49–52
37. Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Curr Opin Allergy Clinical Immunol* 2008;8:270–5
38. Hamilton R, Matsson P, Chan S, Cleve M van, Hovanec-Burns D, Magnusson C et al. Analytical performance characteristics. Quality assurance and clinical utility of immunological assays for human immunoglobulin E (IgE) antibodies of defined allergen specificities; 3rd ed. I/ LA20-A3, International CLSI-Guideline 2015; in preparation
39. Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:229–35
40. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:27–36
41. Jappe U, Petersen A, Raulf-Heimsoth M. Allergische Soforttypreaktionen und kreuzreaktive Kohlenhydratepitope (CCD). *Allergo J* 2013;22:25–32

42. Jappe U. Allergie auf Säugetierfleisch. *Hautarzt* 2012;63:299–306
43. Henzgen M, Ballmer-Weber B, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U et al. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo J* 2008;17:401–6
44. Du Toit G, Santos A, Roberts G, Fox AT, Smith P, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:309–19
45. Zeng Q, Dong SY, Wu LX, Li H, Sun ZJ, Li JB et al. Variable food-specific IgG antibody levels in healthy and symptomatic Chinese adults. *PLoS one* 2013;8:e53612
46. Benson TE, Arkins JA. Cytotoxic testing for food allergy: evaluation of reproducibility and correlation. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:471–6
47. Committee of Public Health. Statement on cytotoxic testing for food allergy (Bryan's test). *Bull N Y Acad Med* 1988;64:117–9
48. Ernst E. Iridology: a systematic review. *Forsch Komplementarmed* 1999;6:7–9
49. Garrow JS. Kinesiology and food allergy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6636):1573–4
50. Niggemann B, Gruber C. Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases. *Allergy* 2004;59:806–8
51. Sethi TJ, Lessof MH, Kemeny DM, Lambourn E, Tobin S, Bradley A. How reliable are commercial allergy tests? *Lancet* 1987;1:92–4
52. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008;63:793–6
53. Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:86–90
54. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805–12
55. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717–28
56. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy* 1987;17:571–8
57. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304–9
58. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:410–5
59. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:39–43
60. Green TD, LaBelle VS, Steele PH, Kim EH, Lee LA, Mankad VS et al. Clinical characteristics of peanut-allergic children: recent changes. *Pediatrics* 2007;120:1304–10
61. Savage JH, Limb SL, Brereton NH, Wood RA. The natural history of peanut allergy: extending our knowledge beyond childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:717–9
62. Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, Matsui EC, Peng RD, Lenehan PJ et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:326–31 e3
63. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:473–6
64. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367–74
65. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1087–93
66. Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:270–7
67. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172–7
68. Rockmann H, Geel MJ van, Knulst AC, Huiskes J, Bruijn-zeel-Koomen CA, Bruin-Weller MS de. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy* 2014;4:9
69. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–46
70. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J et al. Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo J* 2014;23:96–112
71. Silva D de, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69(5):581–9
72. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003;169:307–11
73. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiopaque media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:867–72
74. Reimers AM, Müller UM. Behandlung des anaphylaktischen Schocks. *Therapeutische Umschau* 2001;58:325–8
75. Kaiser H, Kley H-K. Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis. 11. Neubearb. Aufl. Stuttgart – New York: Thieme; 2002
76. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:76–83
77. Silva D de, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014;69:159–67
78. Kocoshis S, Gryboski JD. Use of cromolyn in combined gastrointestinal allergy. *JAMA* 1979;242:1169–73
79. Ortolani C, Pastorello E, Zanussi C. Prophylaxis of adverse reactions to foods. A double-blind study of oral sodium cromoglycate for the prophylaxis of adverse reactions to foods and additives. *Ann Allergy* 1983;50:105–9
80. Van Elburg RM, Heymans HS, De Monchy JG. Effect of disodium cromoglycate on intestinal permeability changes and clinical response during cow's milk challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:79–85
81. Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, Cortina P, Peroli P, Nicolis F et al. Double-blind cross-over trial of oral sodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome due to food intolerance. *Clin Exp Allergy* 1991;21:569–72
82. Stefanini GF, Saggiaro A, Alvisi V, Angelini G, Capurso L, di Lorenzo G et al. Oral cromolyn sodium in comparison with elimination diet in the irritable bowel syndrome, diarrheic type. Multicenter study of 428 patients. *Scan J Gastroenterol* 1995;30:535–41
83. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, Heide S van der et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010;59:1213–21
84. Burks AW, Sampson HA. Double-blind placebo-controlled trial of oral cromolyn in children with atopic dermatitis and documented food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:417–23
85. Raithel M, Weidenhiller M, Wilken V, Hochberger J, Muehlendorfer S, Hahn E. Potential use of budesonide in food hypersensitivity. In: Dignass A, Gross V, Buhr HJ, James OFW, eds. *Topical steroids in gastroenterology and hepatology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher BV; 2004. p. 63–70
86. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526–37, 37 e1

87. Tan AC, Kruiemel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:425–7
88. Alonso A, Seoane MA, Iraneta SG, Scavini LM, Rodriguez SM. A citrus fruit-exclusion diet in sensitive patients and its influence on specific antibodies. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:146–8
89. Chen JL, Bahna SL. Spice allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:191–9; quiz 9, 265
90. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007;37:808–22
91. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:13–9
92. Niggemann B, Berg A von, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:348–54
93. Europäische Union, ed. Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 1924/2006 und (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Richtlinie 87/250/EWG der Kommission, der Richtlinie 90/496/EWG des Rates, der Richtlinie 1999/10/EG der Kommission, der Richtlinie 2000/13/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, der Richtlinien 2002/67/EG und 2008/5/EG der Kommission und der Verordnung (EG) Nr. 608/2004 der Kommission. 2011; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:de:PDF>. Zugegriffen 23.07.2014
94. Reese I, Schäfer C. Einsatz von therapeutischen Spezialnahrungen im Säuglingsalter – Bedarfsdeckung unter veränderten Voraussetzungen. *Allergologie* 2013;36:502–9
95. Koletzko S, Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B. Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009;157:687–91
96. Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie, eds. Stellungnahme zur Verwendung von Säuglingsnahrungen auf Sojaweißbasis. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006;154:913–6
97. Ellis MH, Short JA, Heiner DC. Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula. *J Pediatr* 1991;118:74–7
98. Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas – when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy* 2004;59 Suppl 78:45–52
99. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF); Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V., eds. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. 2014; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/034-003l_S3_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_Osteoporose_Erwachsenen_2009-abgelaufen.pdf. Zugegriffen: 15.08.2014
100. Miller JB. A double-blind study of food extract injection therapy: a preliminary report. *Ann Allergy* 1977;38:185–91
101. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:256–62
102. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive
103. Bolhaar STHP, Tiemessen MM, Zuidmeer L, Leeuwen A van, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CAFM et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004;34:761–9
104. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004;59:1272–6
105. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:416–22
106. Hoffen E van, Peeters KA, Neerven RJ van, Tas CW van der, Zuidmeer L, van Ieperen-van Dijk AG et al. Effect of birch pollen-specific immunotherapy on birch pollen-related hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:100–1, 1 e1–3
107. Enriquez S, Pantoja-Reyes NI. Form-function analysis of the effect of canopy morphology on leaf self-shading in the seagrass *Thalassia testudinum*. *Oecologia* 2005;145:235–43
108. Fernandez-Rivas M, Garrido Fernandez S, Nadal JA, Diaz de Durana MD, Garcia BE, Gonzalez-Mancebo E et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009 Jun;64:876–83
109. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:119–27 e1–7
110. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:640–46
111. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling H-J. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:441–8
112. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Paise L, Bond S et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1297–304
113. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233–43
114. Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, Vita D, Barberio G, De Luca R et al. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:443–8
115. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:66–74
116. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448–55
117. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343–7
118. Mansouri M, Movahhedi M, Pourpak Z, Akramian R, Shokohi Shormasti R, Mozaffari H et al. Oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy: a prospective clinical trial. *Tehran Univ Med J* 2007;65: 11–8
119. Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1297–304

120. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:75–83
121. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frantz P, Hatahet R et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:12–9
122. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:376–81
123. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459–65
124. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998;45:52–8
125. Salmivesi S, Korppi M, Makela MJ, Paasilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr* 2013;102:172–6
126. 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;122:1154–60
127. 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;127:654–60
128. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, Machinena A, Martin-Mateos MA et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014;44:130–41
129. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:363–74
130. Calvani M, Giorgio V, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction for food. A systematic review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010;42:11–9
131. Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2014;111:12–22
132. Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FE, Sheikh A. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009014
133. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009542
134. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261–9
135. Kopac P, Rudin M, Gentinetta T, Gerber R, Pichler C, Hausmann O et al. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy* 2012;67:280–5
136. Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N et al. Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy* 2015;70:227–35
137. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013;68:190–4
138. Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:684–5
139. Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Otten HG, Pasmans SG et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:632–8 e1
140. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Rudengren M, Borres MP, Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy* 2012;67:242–7
141. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlstrom J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis – importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2009;58:493–8
142. Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, Goldman M, Casimir G, Mascart F et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1234–45
143. Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Kurosaka N, Yanagida N, Utsunomiya T et al. Basophil activation marker CD203c is useful in the diagnosis of hen's egg and cow's milk allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl 1:54–61
144. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Slodowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollen-associated food allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 2003;33:607–14
145. Ebo DG, Hagedorens MM, Bridts CH, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow cytometric analysis of in vitro activated basophils, specific IgE and skin tests in the diagnosis of pollen-associated food allergy. *Cytometry B Clin Cytom* 2005;64:28–33
146. Ballmer-Weber BK, Weber JM, Vieths S, Wuthrich B. Predictive value of the sulfidoleukotriene release assay in oral allergy syndrome to celery, hazelnut, and carrot. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18:93–9
147. Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, Lin J, Bardina L, Dieguez MC et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:589–94
148. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293–7
149. Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. IgE and IgG binding epitopes on alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin in cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:111–8
150. Beyer K, Eilman-Grunther L, Jarvinen KM, Wood RA, Hourihane J, Sampson HA. Measurement of peptide-specific IgE as an additional tool in identifying patients with clinical reactivity to peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:202–7
151. Lin J, Bruni FM, Fu Z, Maloney J, Bardina L, Boner AL et al. A bioinformatics approach to identify patients with symptomatic peanut allergy using peptide microarray immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1321–8 e5
152. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62:758–65
153. Ayuso R, Sanchez-Garcia S, Lin J, Fu Z, Ibanez MD, Carrillo T et al. Greater epitope recognition of shrimp allergens by children than by adults suggests that shrimp sensitization decreases with age. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1286–93 e3.
154. Ayuso R, Sanchez-Garcia S, Pascal M, Lin J, Grishina G, Fu Z et al. Is epitope recognition of shrimp allergens useful to predict clinical reactivity? *Clin Exp Allergy* 2012;42:293–304

155. Ruppel E, Ay B, Boisguerin P, Dolle S, Worm M, Volkmer R. Identification of IgE binding to Api g 1-derived peptides. *Chembiochem* 2010;11:2283–93
156. Wang J, Sampson HA. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:198–209
157. European Medicines Agency, eds. DBV Technologies S.A. Open-label follow-up study of the VIPES study to evaluate long-term efficacy and safety of the Viaskin Peanut. 2014; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001754-10>. Zugegriffen 31.07.2014
158. European Medicines Agency, eds. DBV Technologies SA. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to study the Viaskin® Peanut's efficacy and safety for treating peanut allergy in children and adults. 2012; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002550-32>. Zugegriffen: 31.07.2014
159. 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;348:986–93
160. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1368–74
161. Mahler V, Glöckler A, Worm M, Spornraft-Ragaller P, Bauer A, Dickel H et al. Proteinkontaktdermatitis. *Allergologie* 2013;36:219–26
162. Nicholson PJ, Llewellyn D, English JS. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. *Contact dermatitis* 2010;63:177–86
163. Mahler V. Chefs and food handlers. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP, eds. *Contact dermatitis*. 5. ed. Berlin – Heidelberg – New York: Springer; 2010. p. 853–64
164. Vester L, Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. Consequences of occupational food-related hand dermatoses with a focus on protein contact dermatitis. *Contact dermatitis* 2012;67:328–33
165. Baur X, Heutelbeck A, Hölzel C, Kampen V von, Korn M, Kujath P et al. Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen. 2011; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/002-025.html>. Zugegriffen: 18.07.2014
166. Raulf-Heimsoth M, Kespohl S, Liebers V, Rihs HP, Rozynek P, Sander I et al. Berufsbedingte Typ-I-Allergien – aktueller Stand. *Allergo J* 2009;18:538–50
167. Raulf-Heimsoth M, Kampen V van, Kespohl S, Sander I, Merget R, Bruning T. Inhalationsallergien am Arbeitsplatz. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 2012;55:363–72
168. Barbuzza O, Guarneri F, Galtieri G, Gangemi S, Vaccaro M. Protein contact dermatitis and allergic asthma caused by Anisakis simplex. *Contact dermatitis* 2009;60:239–40
169. Matsuo H, Uemura M, Yorozuya M, Adachi A, Morita E. Identification of IgE-reactive proteins in patients with wheat protein contact dermatitis. *Contact dermatitis* 2010;63:23–30
170. Jappe U, Vieths S. Lupine, a source of new as well as hidden food allergens. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:113–26
171. Mahler V. Prick and intracutaneous testing and IgE testing. In: Rustemeyer T, Elsner P, John SM, Maibach HI, eds. *Kanerva's occupational dermatology*. 2nd ed. Heidelberg – New York: Springer; 2012. p. 943–60
172. Santa H, Saarela JT, Laatikainen R, Rautianen J, Virtanen T, Rytönen M et al. A bovine dander allergen, comparative modeling, and similarities and differences in folding with related proteins. *J Protein Chem* 1998;17:657–62
173. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:452–8
174. Quirce S, Polo F, Figueredo E, Gonzalez R, Sastre J. Occupational asthma caused by soybean flour in bakers – differences with soybean-induced epidemic asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:839–46
175. Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, Hilger C, Hentges F. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol* 2014;5:179
176. Dickel H, Bruckner T, Altmeyer P, Kunzberger B. Allergie gegen Meeresfrüchte bei Köchen: Fallserie und Literaturübersicht. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:891–902
177. Lopata AL, Jeebhay MF. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:288–97
178. Adishes A, Robinson E, Nicholson PJ, Sen D, Wilkinson M. U.K. standards of care for occupational contact dermatitis and occupational contact urticaria. *Br J Dermatol* 2013;168:1167–75
179. Diepgen TL, Bernhard-Klimt C, Blome O, Brandenburg S, Dienstbach D, Drexler H et al. Bamberger Merkblatt: Begutachtungsempfehlungen für die Begutachtung von Haut- und Hautkrebserkrankungen. Teil I: Hauterkrankungen. *Dermatol Beruf Umwelt* 2008;56:132–50
180. Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I et al. EAAI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy* 2012;67:491–501
181. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, Malo JL, Perfetti L, Quirce S et al. EAAI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009;10:16
182. Kampen V van, Blay F de, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M et al. EAAI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013;68:580–4
183. Krogh G von, Maibach HI. The contact urticaria syndrome – an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:328–42
184. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K et al. S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo J* 2011;20:249–58
185. Kampen V van, Blay F de, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M et al. Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy* 2013;68:651–8
186. Mahler V, Drexler H. Berufsdermatologisch relevante Typ-I-Allergien. *Hautarzt* 2004;55:34–41
187. Nowak D, Diepgen TL, Drexler H. Zur Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit infolge einer IgE-vermittelten Allergie mit Organmanifestation an Haut und Atemwegen. *Pneumologie* 2004;58:365–6
188. Skudlik C, Allmers H, John SM, Becker D, Dickel H, Geier J et al. Beurteilung der Auswirkungen einer Allergie gegenüber Naturgummilax bei der Minderung der Erwerbsfähigkeit im Rahmen der BK 5101. *Dermatol Beruf Umwelt* 2010;58:54–60