

Abklärung, Notfalltherapie und orale Immuntherapie

Update Nahrungsmittelallergien

Bei der Abklärung einer Nahrungsmittelallergie ist die Anamnese sehr wichtig! Weitere Methoden zur genauen Diagnosestellung sind Pricktest und der Nachweis von spezifischen Immunglobulin E im Blut. Die Ernährungstherapie spielt eine wichtige Rolle. Für Kinder steht heute auch eine orale Immuntherapie zur Verfügung. PD Dr. Oliver Fuchs, Chefarzt Allergologie, Luzerner Kantonsspital, gab eine Übersicht über die aktuellen Entwicklungen mit vielen konkreten Tipps für die Praxis.

Eine Nahrungsmittelallergie (LMA) kann unterschiedliche Symptome hervorrufen. Ein Jucken im Mund oder ein Ausschlag am ganzen Körper, Schwellungen im Gesicht oder an den Händen, Erbrechen oder auch eine lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion können typische Anzeichen sein. Die Allergien werden normalerweise entweder durch eine IgE-vermittelte Sofortreaktion (Typ I) ausgelöst oder durch eine T-Zell-vermittelte verzögerte Reaktion (Typ IV) (1). Auf neuere, nicht-klassische Nahrungsmittelallergien wie bspw. das Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) wird hier aus Platzgründen nicht ausführlich eingegangen.

Bei Abklärungen auf eine LMA findet sich nur in ca. 10% eine allergische Ursache. Häufiger sind Nahrungsmittelintoleranzen.

Abzugrenzen sind die NMA von den Intoleranzen. Relativ weit verbreitet ist die Laktoseintoleranz. Die Fruktosemalabsorption tritt oft postinfektiös auf. Bei der Histaminintoleranz kommt es bei der Einnahme von histaminreichen Nahrungsmitteln z. B. zu einem Flush.

Anamnese, Anamnese, Anamnese!

Bei der Abklärung einer Typ-I-Reaktion ist eine detaillierte Anamnese sehr wichtig. Sie führt dazu, die potenziellen Allergene einzugrenzen (6). Wichtig bei der Anamnese ist, dass ein zeitlicher Zusammenhang nicht unbedingt ein kausaler ist.

Pricktest

Als nächster Schritt wird meist ein Pricktest durchgeführt. Dieser misst die membranständigen sIgE-Antikörper auf Mastzellen in der Haut. Gewisse Medikamente können die Hautreaktion beim Pricktest unterdrücken. H₁-Antihistaminika der ersten und der neuen Generation, Ketotifen (Mastzellstabilisator), sowie Benzodiazepine und trizyklische Antidepressiva führen zu einer starken H₂-Antihistaminika, Promethiazine (Neuroleptika), topische Steroide zu einer mässigen Verminderung der Hautreaktion. Diese Medikamente müssten vor einem Test abgesetzt werden (7, 8).

Neben Extrakten in den Standardlösungen kann man bei NMA auch mit einer Lanzette etwas von einem zu testenden Nahrungsmittel entnehmen und dann in die Haut geben (z. B. Kiwi, Apfel, sogenannter prick-to-prick). Nicht testen sollte man mit Nahrungsmitteln, die die Haut selber reizen, z. B. Senf oder Meerrettich (9).

Messung der spezifischen IgE (sIgE)

Statt eines Pricktest können auch die sIgE im Blut bestimmt werden. Der Nachweis von sIgE im Blut bedeutet analog eines positiven Pricktests, dass eine Sensibilisierung gegen das entsprechende Allergen vorliegt. Es muss anschliessend überprüft werden, ob die gefundene Sensibilisierung auch von klinischer Relevanz ist.

Eine weitere Methode ist die molekulare Allergiediagnostik mittels der sogenannten Komponenten-

Tabelle:

Typ I und IV der Klassifikation nach Gell und Coombs (1)

Typ I-Allergie	Typ IV-Allergie
Sofortreaktion	
IgE-vermittelt	T-Zell-vermittelt
Rhinitis	Ekzeme
Konjunktivitis	Exantheme
Asthma	
Urtikaria/Angioödem	
Anaphylaxie	
Histamin ist Hauptmediator	
Akutreaktion: < 1 (-2) h	Latenz 1–3 Tage,
Spätreaktion: 6–12 h	Gefässaktivierung durch allergenspez. T-Zellen

Prävalenzzahlen in der Schweiz (2–5):

- Nahrungsmittelallergie: Kinder 2–6%, Erwachsene 2–4%
- Zöliakie: ca. 1%
- Laktoseintoleranz: ca. 15–20%,
- Histaminintoleranz: ca. 1%

Grundsätzlich unterscheidet man bei den klassischen NMA zwischen primären und sekundären NMA. Die primären treten meist früh in der Kindheit auf. Häufig sind Kinder betroffen, die an Neurodermitits leiden. Die sekundären Formen sind durch eine Kreuzreaktion auf Inhalationsallergene bedingt.



Abbildung eines Allergome-Rings
<https://www.rosenfluh.ch/qr/kreuzreaktion-molekular>

analyse. Diese kann mittels Einzelmessung der Komponenten oder auch bspw. mittels eines Chips durchgeführt werden. Bei der dazu am häufigsten durchgeführten Methode werden über 100 Allergenkomponenten gleichzeitig geprüft. Der Test ist ziemlich sensitiv; die Gefahr falsch positiver Befunde ist jedoch aufgrund der Anzahl der gleichzeitig gemessenen Komponenten gross. Deshalb sollte man solche Tests nur machen, wenn die Anamnese keinen ausreichenden Verdacht für die ansonsten empfohlene gezielte Diagnostik ergibt. Er ist daneben vor allem zum Ausschluss von Allergien geeignet.

Kreuzallergien – Beispiel Birkenpollen

Das Hauptallergen der Birke (Bet v 1) gehört zu den PR-10-Proteinen, die in sehr ähnlichen Formen in vielen Pflanzen vorkommen. So kann es bei einer Sensibilisierung gegen das Pollenallergen zu einer Kreuzreaktion auf ähnlich strukturierte Proteine kommen, auch von weiter entfernt verwandten Pflanzen.

In Nord- und Mitteleuropa findet sich mit 6 bis 22% eine hohe Sensibilisierungsrate gegen Birkenpollen. Nicht jede Sensibilisierung ist klinisch relevant, doch findet man auch dann teils Kreuzreaktionen mit «ähnlichen» Proteine aus z. B. Sellerie, Apfel, Haselnuss oder Erdnuss (9, 10).

Da das Protein hitzelabil ist und beim Erhitzen denaturiert wird, können Betroffene die Nahrungsmittel in verarbeitetem Zustand (erhitzt, gekocht, gebacken) essen, z. B. als Apfelkuchen oder Nutella. Auch befindet sich beispielsweise beim Apfel das meiste Kreuzallergen in der Schale, und nicht jede Apfelsorte hat gleich viel Allergen, die Sorte Gravensteiner ist zum Beispiel allergenarm im Vergleich zu anderen Kulturäpfeln.

Bei einer Primärsensibilisierung auf Birkenpollen können Betroffene auf verschiedene Nahrungsmittel mit ähnlichen Proteinen reagieren, dies ist aber nicht zwingend. So kann beispielsweise eine Kreuzreaktion nur auf Apfel oder aber weitere Früchte auftreten. Welche Nahrungsmittel mit dem Birkenpollen verwandte Eiweisse haben und potentiell eine Nahrungsmittelallergie auslösen können, sieht man auf einem sogenannten Allergome-Ring (siehe QR-Code). Dieser gibt auch Hinweise, nach welchen Nahrungsmittel man anamnestic fragen soll oder allenfalls weiter abklären sollte (10). Neben der Birkenallergie gibt es weitere Inhalationsallergien, die zu NMA führen können, beispielsweise die Allergie auf Gräserpollen zu Symptomen nach Gurke und Melone (6).

Aphylaxie

Anaphylaktische Reaktionen kommen bei 7 bis 50 000/100 000 Personen pro Jahr vor. Bei Kindern sind es vor allem NMA, die zu Anaphylaxie führen können, bei Erwachsenen vor allem Insektengifte, aber auch hier können NMA die Ursache sein (11, 12). Auch bei Nahrungsmittelallergien kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen. Diese werden nach H.L. Müller (ursprünglich gedacht für die Einteilung

der Anaphylaxie nach Insektentischen) in 4 Schweregrade eingeteilt (13):

Grad 1: leichte Allgemeinreaktionen

- generalisierter Pruritus, Urtikaria, Konjunktivitis

Grad 2: mässige Allgemeinreaktion

- ev. Symptome Grad 1 plus Angioödem, Engegefühl in Hals, Erbrechen, Stuhldrang, Schwindel

Grad 3: schwere Allgemeinreaktionen

- ev. Symptome Grad 1+2 plus Atemnot, Stridor, Dysphagie, Heiserkeit, Schwächegefühl, Benommenheit, Angst

Grad 4: Lebensbedrohliche Allgemeinreaktion

- ev. Symptome Grad 1–3 plus Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Urin oder Stuhlabgang, Zyanose.

Es gibt auch Faktoren, die eine Anaphylaxie verstärken können, indem sie bspw. die Auslöseschwelle senken können, z. B. starke körperliche Belastung, Krankheiten, psychischer Stress, Alkohol, einige Medikamente.

Primäre Allergien

Von den primären Allergien sind vor allem Kinder betroffen. Eine Neurodermitis im Kindesalter erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Allergie. Man erklärt sich die Entstehung dadurch, dass sich die Kinder über die Haut (transkutan) gegen ein Allergen sensibilisieren. Über die entzündete Haut kommen die Nahrungsmittel mit dem Immunsystem im lymphatischen System v. a. mit T-Helferzellen Typ 2 (Th2-Zellen) in Kontakt, die die Sensibilisierung in Gang setzen können. Gelangen die Nahrungsmittel über den Darm in den Körper, kommen sie vor allem mit Th-1-Zellen und regulatorischen T-Zellen (Treg) in Kontakt; über diesen Weg entsteht typischerweise eine Toleranz auf das Protein. So kann man auch erklären, dass ein Kind beispielsweise eine Erdnussallergie entwickeln kann, ohne je zuvor Erdnuss gegessen zu haben. Möglicherweise ist es über die Haut mit der Erdnuss in Berührung gekommen (14). Bei Kindern kommen vor allem Allergien auf Kuhmilch, Hühnereiweiss und Schalenfrüchte/Nüsse vor, wobei die Allergie auf Cashew inzwischen in der Schweiz fast häufiger auftritt als die Allergie auf Erdnuss. Je älter die Kinder werden, desto häufiger werden dann Insektengifte und andere Ursachen zum Problem.

Provokationstest

Der Gold-Standard zum Nachweis von Auslösern einer NMA ist der Provokationstest. Dieser ist in verschiedene Situationen sinnvoll (15):

- Identifikation des Auslösers, der zu Sofortreaktionen oder selten auch zeitlich verzögert zu Hautreaktionen führt; dies ermöglicht gezielte Vermeidung oder Anpassung der Ernährung.
- Identifikation Schwellendosis, z. B. vor einer oralen Immuntherapie.
- Identifikation von Nichtauslösern, um unnötige Eliminationsdiäten zu vermeiden.
- Verlauf über die Zeit – weiterhin relevant?

Bei positivem Test können Symptome der Haut, der oberen und unteren Luftwege und des Gastrointestinaltrakts bis hin zu einer Anaphylaxie auftreten. Da diese damit auch immer möglich sind, dürfen solche Provokationstest nur unter kontrollierten Bedingungen und bei erhöhtem Risiko für eine Anaphylaxie mit einem iv-Zugang gemacht werden.

Nicht durchgeführt werden darf ein Provokationstest, wenn akute Symptome einer Allergie, ein unkontrolliertes Asthma, eine Infektion oder andere Begleitkrankheiten vorliegen (15).

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)

Das FPIES ist wie oben genannt keine klassische, IgE-vermittelte NMA. Man kann sie sich eher wie eine Kontaktallergie der Magen-/Darmschleimhaut vorstellen. Die Symptomatik besteht daher in Magen-Darm-Beschwerden, wie beispielsweise Durchfall oder auch einem sehr starken und protrahierten Erbrechen, die so ausgeprägt sein können, dass es zu Störungen im Säure-Basen-Haushalt wie einer Azidose (bei starkem Durchfall) oder einer Alkalose (bei starkem Erbrechen) kommen kann. Die Langzeitprognose ist unklar. Bei Kindern verschwindet es oftmals unter Einhalten einer entsprechenden Diät. Auch hier ist ein Provokationstest (mit einem i.v.-Zugang) möglich. Da die Symptomatik verzögert auftritt, muss man die Patienten jedoch wesentlich länger, mindestens 4–6 Stunden beobachten.

Beratung des Patienten nach Provokationstest

Nach einem Provokationstest sollte man die Patienten unbedingt beraten, um die o.g. Ziele auch nutzen zu können. Bei auffälliger Provokation sollten sie die auslösenden Allergene meiden. Andererseits sollten sie mögliche Allergene, auf die sie negativ getestet wurden, weiterhin regelmässig essen, damit die Toleranz aufrechterhalten wird. Studien haben ergeben, dass ein Drittel der Patienten/Familien dies aus Mangel an Informationen oder auch aus Angst nicht tut. Hier sollte die Ernährungsberatung einsetzen. (16, 17). Ebenfalls wichtig ist es, den Patienten für eine mögliche Anaphylaxie zu schulen. Dazu finden sie auf der Website der Schweizer Allergie-Stiftung *aha!* entsprechende Notfallpläne in verschiedenen Sprachen (18).

Die orale Immuntherapie

Eine orale Immuntherapie (OIT) kann als Behandlungsoption einer NMA bei Kindern mit persistierender Allergie gegen Kuhmilch, Hühnerei oder Erdnuss empfohlen werden, um die Auslöseschwelle anzuheben.

Gegenwärtig gibt es nur unzureichende Daten zur Empfehlung einer OIT für andere Allergene oder für Erwachsene ausserhalb klinischer Studien. *Palforzia*[®] ist das erste zugelassene Medikament zur OIT für Kinder von 4–17 Jahren mit einer Erdnussallergie. Es

besteht aus standardisierten Mengen von Erdnussallergenen (19, 20).

Grundsätzlich gibt es bezüglich NMA zwei Therapieoptionen; die Betroffenen/Familien müssen in die Entscheidung miteinbezogen werden (21, 22): Ohne Therapie muss weiter eine konsequente Allergenvermeidung verfolgt werden. Ohne Therapie kann sich eine Allergie auch verschlimmern und eine Anaphylaxie auftreten. Durch eine Therapie kann die Auslöseschwelle verringert werden; die Betroffenen müssen daher im Falle eines Erfolgs nicht mehr Angst vor Kontakt zu kleinsten Spuren des Allergens haben. Allerdings muss das auslösende Nahrungsmittel täglich unter definierten Bedingungen eingenommen werden: z. B. nicht auf leeren Magen, während 2–3 Stunden nach Einnahme sollte man nicht heiss baden oder duschen, keinen Sport treiben, keine NSAIDs einnehmen. Bei Krankheit sollte die Dosis reduziert werden (19).

Am Anfang kommt es häufig zu Nebenwirkungen bzw. Symptomen im Sinne einer Reaktion, v. a. abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Übelkeit, manchmal auch Erbrechen. Meistens klangen diese nach 6 Monaten ab. Selten kam es aber auch zu systemischen Reaktionen bzw. zu einer Anaphylaxie. In einer Studie erlitten 52,6% milde, 35,2% moderate und 2,5% schwere Nebenwirkungen. Knapp 10% brachen die Therapie wegen der Nebenwirkungen ab. Der Erfolg ist umso besser, je jünger die Betroffenen sind, je weniger stark sie reagiert haben und je niedriger die Sensibilisierung ist. Die OIT macht sich das neue Paradigma der Allergologie zunutze: GIT-Kontakt führt eher zur Toleranz.

Neue Möglichkeiten zur Immuntherapie der NMA

Neu kommt bald wahrscheinlich auch eine epikutane Therapie auf den Markt. Dies widerspricht eigentlich dem o.g. Prinzip der transkutanen Sensibilisierung. Deswegen darf sie auch nur auf nichtentzündeter Haut verwendet werden, wo es weniger möglicherweise aktivierte Immunzellen gibt. Eine erste Phase-3-Studie zeigte, dass mit dem sogenannten Patch eine Erhöhung der Auslöseschwelle erreicht werden konnte (20).

Barbara Elke



Informationen der AHA:
Nahrungsmittelallergie
www.rosenfluh.ch/qr/aha-nma



Informationen der AHA:
Anaphylaxie
www.rosenfluh.ch/qr/aha-anaphylaxie

Quelle: 7. SGAIM-Frühlingskongress 10.-12. Mai 2023: Workshop Nahrungsmittel-Allergien. PD Dr. Oliver Fuchs, Chefarzt Allergologie Kantonsspital Luzern.

Fazit

- Zur Abklärung von NMA im Kindes- und Erwachsenenalter ist eine genaue Anamnese besonders wichtig: Was hat wann, wie und unter welchen Bedingungen welche Symptome ausgelöst?
- Die weitere Abklärung erfolgt mittels gezielter Sensibilisierungstests: nicht einfach alles durchtesten, sonst gibt es die Gefahr zu vieler, falsch-positiver Befunde. Man kann hierzu einen Pricktest durchführen und/oder die sIgE im Blut messen.
- Im Verlauf sollte eine Ernährungsberatung erfolgen.
- Empfohlen wird eine gezielte Vermeidungsdiät. Man soll aber keine Nahrungsmittel weglassen, auf die man gar nicht allergisch ist.
- Wenn möglich und sinnvoll, kann bei Kindern und Jugendlichen in Einzelfällen eine OIT (orale Immuntherapie) durchgeführt werden.

Referenzen:

1. Gell, PGH et al.: The classification of allergic reactions underlying disease. In *Clinical Aspects of Immunology*, Blackwell Science, Blackwell Oxford 1963.
2. Keller et al.: 2012. Sechster Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern: Bundesamt für Gesundheit.
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). 2010. Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia. *EFSA Journal* 8.9: 1777.
4. Histaminintoleranz. Reinhart Jarisch, 3. Auflage 2013. Thieme.
5. Catessi et al.: 2015. World Perspective and Celiac Disease Epidemiology. *Dig Dis*. 33:141-146.
6. Biedermann et al.: (Hrsg.): *Allergologie, Lehrbuch*, 2. Auflage 2016, Springer ISBN 978-3-642-37202-5.
7. Jakob T et al.: Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int*. 2017;26(3):93-105.
8. Ruëff F et al.: Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One*. 2013 May 20;8(5): e63233.
9. Kleine-Tebbe, Jakob (Hrsg.): *Molekulare Allergiediagnostik*, Springer Verlag Heidelberg, 2015.
10. www.allergome.org
11. Grabenhenrich LB et al.: Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr; 137(4):1128-1137.e1.
12. Ring J et al.: Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline. *Allergo J Int*. 2014;23(3):96-112.
13. Ring Jet al.: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977 Feb 26;1(8009):466-9.
14. Lack G: Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1187-97.
15. Sampson HA et al.: Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRAC-TALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6): 1260-74.
16. Ballmer-Weber BK et al.: *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):69-71.e2.
17. Weinberger T et al.: Food reintroduction rates following negative oral food challenges to peanut and hazelnut: a survey study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb;7(2):708-710.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.031. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30391487.
18. <https://www.aha.ch/allergiezentrum-schweiz/allergien-intoleranzen/nahrungsmittelallergien/nahrungsmittelallergie>
19. Pajno GB et al.: EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):799-815 (14).
20. Greenhawt M et al.: Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2023 May 11;388(19): 1755-1766.