

# PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



**TOPIC**

Nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien

**TOPIC**

Weizen-Hypersensitivitäten  
Einflussfaktoren

**TOPIC**

Bausteine der allergologischen  
Ernährungsanamnese

**TOPIC**

Ernährungstherapie  
bei Nahrungsmittelallergien

## Regionale Arbeitsgemeinschaften und SchriftführerInnen



In die AGPAS  
sind auch Mitglieder  
aus Österreich integriert.

- | Norddeutsche Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (nappa):  
 Horst Reibisch, Rehbarge 12, 24782 Büdelsdorf,  
[horeib@t-online.de](mailto:horeib@t-online.de)
- | Westdeutsche Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (WAPPA)  
 Prof. Dr. Antje Schuster, Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
 Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, [schuster@med.uni-duesseldorf.de](mailto:schuster@med.uni-duesseldorf.de)
- | Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (APPA)  
 PD Dr. med. Sebastian Schmidt, Universitätsklinikum Greifswald, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
 Sauerbruchstr. 1, 17475 Greifswald, [schmidt3@uni-greifswald.de](mailto:schmidt3@uni-greifswald.de)
- | Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd e. V. (AGPAS)  
 Dr. Michael Gerstlauer, Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg  
[michael.gerstlauer@klinikum-augsburg.de](mailto:michael.gerstlauer@klinikum-augsburg.de)



Einen Antrag auf Mitgliedschaft finden Sie auf unserer Homepage unter dem Menüpunkt „Die Gesellschaft“.



# „Ich esse keine Suppe! Nein! Ich esse meine Suppe nicht! Nein, meine Suppe ess' ich nicht!“

## Liebe Leserinnen und Leser!

Wir wissen nicht genau, was sich „Struwelpeter“-Autor Heinrich Hoffmann zur Frage gedacht hatte, warum Kaspar nun wirklich seine Suppe nicht gegessen hat und alles im Verlauf ein sehr tragisches Ende nahm. War es eine pollenassoziierte IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie mit peroralen Symptomen, wie starkem Juckreiz, oder gar eine Weizenallergie aufgrund dessen er seine Suppe nicht mehr essen wollte? Oder hatte Kaspar eine Nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie, die zu einer eosinophilen Ösophagitis führte, sodass er nicht einmal mehr Suppe schlucken konnte? Oder lag gar ein Ernährungsberatungsfehler vor, der ihn und seine Eltern derart verunsicherte, dass er lieber gar nichts mehr essen wollte oder gar durfte? Oder wurde Kaspar sogar zum tragischen Ingestionsopfer eines Umweltskandals, z.B. enorm hohe Dosen eines Umweltgifts in einer Hühnerbrühe mit Eieinlage?

Bilden Sie sich selbst ein Urteil und lesen Sie unsere Topic-Artikel:

Stephan Buderus aus Bonn und seine Mitautoren zeigen Ihnen in einem interessanten Übersichtsartikel die schwierige und aufwendige Diagnostik und Therapie von spannenden, Nicht-IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien auf: die **allergische Proktokolitis, das Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)** und die **eosinophile Ösophagitis (eoÖ)**. Katharina Anne Scherf aus Freising hinterfragt kritisch, ob als mögliche Ursachen für den Anstieg von **Weizenallergien, Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität und Zöliakie** moderne Anbaupraktiken in der

Landwirtschaft und veränderte Verfahren bei der Getreideverarbeitung verantwortlich sind. Anja Waßmann-Otto und Christiane Schäfer aus Hamburg vermitteln in ihrem Artikel über die unterschiedlichen **Bausteine der allergologischen Ernährungsanamnese** sehr anschaulich und ausführlich, wie wichtig eine gezielte Anamnese bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergien ist, um erhobene Befunde richtig interpretieren zu können. Imke Reese aus München beschreibt den **Balanceakt zwischen strikter Karenz und erwünschter Toleranzreaktion** bei Nahrungsmittelallergien und wie wichtig neben der Ernährungstherapie auch die Teilnahme an einer Anaphylaxie-Schulung sein kann. Lars Lange aus Köln kommentiert im Journal Club eine Studie über Kuhmilchallergie zur Frage, inwieweit **Hydrolysiertes Casein plus LGG** vor weiteren Atopien schützen kann.

Karl Ernst von Mühlendahl und Thomas Lob-Corzilius aus Osnabrück konfrontieren uns mit einem erneuten Umweltskandal, dem **Fipronil-Eier-Skandal**, und fragen sich und uns: Was kann man aus dem Geschehen lernen? Sind wir überhaupt noch zu lernen in der Lage?

Apropos Suppe: Wer musste in der GPA meist „die Suppe auslöffeln“?, also „eine problematische Situation klären, ein Problem lösen, für etwas geradestehen...“? Klar!, unsere beiden GPA-Preisträger Bodo Niggemann aus Berlin, ausgezeichnet mit dem GPA-Ehrenpreis, der Lucie Adelsberger Medaille, und Frank Friedrich aus Aachen, ausgezeichnet mit der „GPA-Welle“. Lesen Sie **In eigener Sache**

– **Die Preise der GPA 2017** darüber, wie beide mit ihren wissenschaftlichen und berufspolitischen Visionen immer für uns da waren und stets „jede Suppe ausgelöffelt haben“ (... sie musste nur gut schmecken...) – Danke dafür!

Der hochinteressante **Pneumologische Fall**, die **Frage an den Allergologen** zur SLIT, die **Quartfrage** zu Kräuterallergien und der **Elternratgeber** zur Eiallergie runden unsere aktuelle Pädiatrische Allergologie sehr praxisbezogen ab.

Die **Serie Neue Immundefekte** geht in die 24. Runde mit dem Thema: **Defekte des kanonischen und nichtkanonischen NF- $\kappa$ B-Signalwegs!** Und wir planen diese Serie als exzellentes Gesamt-Nachschlagewerk demnächst auf unserer Homepage für Sie zusammenzuführen!

Viel Spaß beim Lesen

Ihr  
Armin Grübl

Dr. med. Armin Grübl



Kinderklinik München-Schwabing,  
Klinik und Poliklinik f. Kinder-  
und Jugendmedizin der TUM,  
Kölner Platz 1 | 80804 München  
[armin.gruebl@tum.de](mailto:armin.gruebl@tum.de)



# INHALT / IMPRESSUM

## TOPIC

### 6 Nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien – eine Übersicht

Exemplarisch werden 3 wichtige Formen der Nicht-IgE-vermittelten NMA vorgestellt: die allergische Proktokolitis der Säuglinge, das Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) der Säuglinge und Kleinkinder und die eosinophile Ösophagitis (eoÖ).

### 15 Einfluss von Züchtung und Lebensmittelverarbeitung auf die Prävalenz von Hypersensitivitäten gegenüber Weizen

Bei entsprechender Veranlagung kann der Weizenverzehr Immunreaktionen wie Weizenallergien, Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität und Zöliakie auslösen, deren Prävalenz in der Bevölkerung offenbar zunimmt. Als mögliche Ursachen für einen Anstieg dieser Erkrankungen werden die Züchtung, moderne Anbaupraktiken in der Landwirtschaft und veränderte Verfahren bei der Getreideverarbeitung diskutiert, aber eindeutige Erkenntnisse fehlen bislang.

### 22 Auf Spurensuche: Die Bausteine der allergologischen Ernährungsanamnese

Eine sorgfältige Anamnese bildet den Grundstein einer fundierten allergologischen Ernährungstherapie. Sie setzt sicheres Wissen um lebensmitteltechnologische Spezifitäten und spezielle Fragetechniken voraus, außerdem die

Kenntnis charakteristischer Beschwerdebilder, Allergenverwandtschaften zwischen Nahrungsmitteln und relevanter Kofaktoren, um klinisch relevante Allergien von Sensibilisierungen differenzieren zu können.

### 29 Karenz und Toleranz – ein Balanceakt bei Nahrungsmittelallergien

Bei der Therapie der Nahrungsmittelallergien ist die AllergenKarenz immer noch die einzig wirksame Maßnahme. Allerdings sollte die Meidung nicht umfangreicher sein als unbedingt nötig. Die Abwägung, wie weit Meidung gehen sollte und wo keine erforderlich ist, gleicht oftmals einem Balanceakt.

## JOURNAL CLUB

32 Kuhmilchallergie: Hydrolysiertes Casein plus LGG schützt vor weiteren Atopien

## IN EIGENER SACHE

34 Die Preise der GPA 2017

## WEITERE THEMEN

### 41 Frage an den Allergologen

Können inhalierte Steroide die Wirkung der SLIT beeinflussen?

### 42 Serie Quartheft

Wie häufig sind Allergien gegen Kräuter und Gewürze?

### 43 Der Pneumologische Fall

Hämoptysen – Warnsymptom bei Husten mit seltener Ursache

### 46 Neue Immundefekte

Neue Defekte der NF-κB-Aktivierung

### 50 Umweltmedizin


Der europäische Fipronil-Eier-Skandal

## ELTERNRATGEBER

54 Hühnerei-Allergie

## VERANSTALTUNGEN

56 Termine

Nutzen Sie auch in diesem eJournal wieder die digitalen Möglichkeiten zum Zugriff ins Internet und auf unsere Homepage, gekennzeichnet jeweils mit Link  im Text.

## Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 21. Jg/Nr. 1

### Herausgeber:

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., Rathausstraße 10, 52072 Aachen, Tel. 0241/98 00-486, Fax 0241/98 00-259, [gpa.ev@t-online.de](mailto:gpa.ev@t-online.de), [www.gpau.de](http://www.gpau.de)

### Verlag:

iKOMM • Information und Kommunikation im Gesundheitswesen GmbH, Friesenstraße 14, 53175 Bonn, Tel. 0228/373841, Fax 0228/373840, [info@ikomm.info](mailto:info@ikomm.info), [www.ikomm.info](http://www.ikomm.info)  
Verlagsleitung: Dr. Ulrich Kümmel

### Schriftleitung:

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe, Experimentelle Pneumologie, Ruhr Universität Bochum, 44780 Bochum, [albrecht.bufe@rub.de](mailto:albrecht.bufe@rub.de);  
Dr. med. Armin Grübl, Kinderklinik München Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, StKM GmbH und Klinikum rechts der Isar (AöR) der Technischen Universität München, Kölner Platz 1, 80804 München, [armin.gruebl@tum.de](mailto:armin.gruebl@tum.de)

### Ressortschriftleiter:

Dr. med. Peter J. Fischer, 73525 Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Dr. med. Frank Friedrichs, 52072 Aachen (Gesundheitspolitik); Dr. med. Michael Gerstlauer, Klinikum Augsburg, Klinik für Kinder und Jugendliche, 86156 Augsburg (Fragen an den Allergologen); Dr. med. Thomas Lob-Corzilius, Wielandstr. 15, 49078 Osnabrück (Umweltmedizin); PD Dr. med. Hagen Ott, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, 30173 Hannover (Pädiatrische Dermatologie); Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, 26133 Oldenburg (Pädiatrische Pneumologie); Prof. Dr. med. Volker Wahn, Charité Campus Virchow, Klinik m. S. Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, 13353 Berlin (Pädiatrische Immunologie)

### Redaktion:

Dr. med. Susanne Meinrenken, Am Schäferhof 3, 28759 Bremen, [susanne.meinrenken@sprachzeug.de](mailto:susanne.meinrenken@sprachzeug.de)

Hinweis: Bei Berufsbezeichnungen sind immer beide Geschlechter gemeint, also Kinder- und Jungendärztinnen bzw. Kinder- und Jungendärzte.

### Bildnachweis:

Fotos: Dr. S. Buderus: S. 7, S. 12 | Prof. A. Bufe: S. 41 | Fotolia: Titelseite: Ermolaev Alexandr, S. 26: Lukas Gojda, S. 30: moahamedphoto, S. 33: DoraZett, S. 50: melnikofd, S. 55: sashagrunge, S. 56: Picture-Factory | Dr. A. Grübl: S. 3 | GPA: S. 34, S. 37, S. 38, S. 39, S. 40 | Dr. M. O. Klein: S. 43, S. 44 | Dr. K. Scherf: S. 15, S. 19

### Anzeigenleitung:

iKOMM GmbH, Albrecht Habicht.  
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 4 vom 1. Oktober 2017

### Erscheinungsweise:

Die Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis erscheint vierteljährlich jeweils zu Beginn des Quartals.

### Bezugspreise:

Einzelheft (eJournal): 15,00 Euro, Jahresabonnement: 42,00 Euro, Jahresabonnement für Studenten (bei Vorlage einer Bescheinigung): 31,50 Euro

Layout: kippconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

## TOPIC

# Nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien – eine Übersicht

Antje Finger, Georgia Ortner, Lisa Schnürch, Lars Lange, Stephan Buderus, Bonn

*Nahrungsmittelallergien sind in der kinder- und jugendärztlichen Praxis ein häufiges Thema, aber tatsächlich eher selten: Eine NMA wird bei etwa 20 % aller Menschen vermutet, de facto wird sie bei maximal 6–8 % der Säuglinge und Kinder nachgewiesen, bei Erwachsenen sogar nur in ca. 1–4 %. Die neuesten Daten aus der detaillierten Euro-Prevall-Studie [13] haben beispielsweise bei Säuglingen in Deutschland für Kuhmilchallergie eine Inzidenz von 1,2 % gefunden (darunter ca. 50 % IgE- und 50 % Nicht-IgE-vermittelt). Während das Konzept der IgE-vermittelten Allergie sowohl bei Ärztinnen und Ärzten als auch in der Bevölkerung als „Sofortkrankung“ mit einer möglichen Ausprägung bis hin zum anaphylaktischen Schock gut bekannt ist, sind die Nicht-IgE-vermittelten Formen der Nahrungsmittelallergie deutlich weniger im Fokus und auch schwieriger zu diagnostizieren.*

*Im folgenden Artikel sollen exemplarisch 3 wichtige Formen der Nicht-IgE-vermittelten NMA vorgestellt werden: die allergische Proktokolitis der Säuglinge, das Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) der Säuglinge und Kleinkinder und die eosinophile Ösophagitis (eoÖ).*

## Schwierige Diagnostik der Nicht-IgE-NMA

Bei Nicht-IgE-vermittelten NMA sind Bluttest (CAP) oder Hauttest (Prick) keine diagnostische Hilfe. Vielmehr beruht die Diagnosestellung auf der Sequenz von typischer Symptomatik, Verdachtsdiagnose und Elimination des vermuteten Allergens (bzw. der Allergene) und ggf. ergänzender Labordiagnostik, wie z. B. einem Differenzialblutbild.

Es folgt die Phase der Beobachtung ohne Allergenzufuhr. In dieser Zeit sollte der Patient symptomfrei sein. Der letzte entscheidende Schritt der Diagnostik kann dann die erneute Auslösung der Symptomatik durch eine gezielte NM-Provokation sein. Da die Mehrzahl der im folgenden beschriebenen Krankheitsbilder von Nicht-IgE-vermittelten NMA im Verlauf eine gute Prognose zeigen („sie wachsen sich aus“), steht eine NM-Provokation oder Reprovokation auch am vermuteten Ende dieser speziellen Form der NMA. Ziel ist es dann, gut standardisiert zu do-

kumentieren, dass die Kinder nun nicht mehr allergisch auf das Nahrungsmittel reagieren.

## Allergische Proktokolitis der Säuglinge

Die allergische Proktokolitis des gestillten Säuglings wird meist ausgelöst durch via Muttermilch übertragene Allergene auf der Basis von Kuhmilch, Hühnerei oder Weizen. Bei Formula-ernährten Säuglingen spielen Kuhmilch und Soja die Hauptrolle. Ausschließlich gestillte Säuglinge sind in der Regel bei Diagnosestellung älter als Formula-ernährte Kinder und es zeigen sich in der Histologie weniger pathologische Veränderungen [6, 11].

Typischerweise suchen Eltern allein schon aufgrund schleimig-blutigen Stuhlabgangs (Abb. 1) ihres gestillten oder auch mit Flaschenmilch ernährten Säuglings den Kinderarzt auf [1, 6, 11]. Als Differenzialdiagnosen sollten z. B. eine Analfissur, eine infektiöse Kolitis,

ein Meckel-Divertikel, eine Gerinnungsstörung (Cave Vitamin-k-Prophylaxe) oder ein Volvulus ausgeschlossen werden. Nicht selten bringen die Eltern die Symptomatik mit malignen Erkrankungen in Verbindung. Hier kann man schnell durch entsprechende Aufklärung eine Entlastung hinsichtlich der bestehenden Ängste herbeiführen. Typischerweise treten die blutig-tingierten Stühle im Alter zwischen 2 und 6 (bis 12) Wochen auf. Die Menge an Blut im Stuhl sowie die Stuhlkonsistenz sind in ihrer Frequenz und Beschaffenheit sehr variabel. Bei der allergischen Proktokolitis des Säuglings ist der Stuhl eher weich und mit Blut und auch Schleim durchmengt. Der Blutverlust ist gering, nur sehr selten kommt es zu einer Anämie oder Hypalbuminämie. Die mikrobiologischen Stuhluntersuchungen sind negativ für pathogene Keime oder auch Viren. Es kann zu einer Eosinophilie im Blutbild kommen, zusätzliche Laboruntersuchungen helfen differenzialdiagnostisch nicht weiter. Manchmal findet sich eine positive Familienanamnese für Atopien. Er-

**Abbildung 1. Schleimig-blutiger Stuhl als ein mögliches Symptom der allergischen Proktokolitis**



höhte IgE-AK-Titer (gegen Milch) können vorkommen, sind jedoch in der Mehrzahl nicht wegweisend für eine allergische Proktokolitis [1, 6, 11].

Meteorismus und auch intermittierendes Spucken/Erbrechen kommen bei bis zu 30 % der Säuglinge vor. Die Kinder weisen aber in der Regel ein gutes Gedeihen auf und sind ansonsten unbeeinträchtigt.

### Diagnostik

Nach den 2012 veröffentlichten Empfehlungen der ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) [5], die weitestgehend dem gemeinsamen Positionspapier der GPGE, GPAU und der DGKJ von 2009 entsprechen, steht zunächst an erster Stelle der Diagnostik bei Verdacht auf Kuhmilchallergie (KMA) eine genaue (Ernährungs-) Anamnese neben der immer notwendigen körperlichen Untersuchung. In Abhängigkeit von der Symptomatik der Kuhmilchallergie wird zwischen einer klaren Sofortreaktion mit Nachweis einer Sensibilisierung und der

Nicht-IgE-vermittelten Form unterschieden. Während bei einer Kuhmilchallergie eine spezifische Elimination über 3–5 Tage in der Regel ausreicht, benötigt man bei der Nicht-IgE-vermittelten Form meist eine diagnostische Eliminationsdiät über eine Dauer von 1–4 Wochen, bis sich die Symptome zurückbilden. Auf die spezifischen Eliminationsdiäten wird weiter unten im Text eingegangen.

Nach entsprechender Allergenelimination über einen definierten Zeitraum erfolgt ein oraler Provokationstest zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Abhängig von der primären Symptomatik, die zur Diagnose führte und der Klassifikation in Nicht-IgE- oder IgE-vermittelte NMA kann die Provokation in häuslicher Umgebung, in der kinder- und jugendärztlichen Praxis oder auch unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

### Therapie

Bei ausschließlich gestillten Säuglingen führt in der Regel die spezifische Eliminationsdiät der Mutter vor allem in Bezug auf Kuhmilch zu einer Besserung der Symptome. Bleibt der Rückgang der Beschwerdesymptomatik aus, kann das häufig an „unbewussten Diätfehlern“ der Mutter oder aber auch schon an einer initial unpräzisen Allergenelimination liegen. Erst eine genaue Ernährungsanamnese mit der Frage auch nach Menge und Häufigkeit der Aufnahme typischer NM-Allergene wie zum Beispiel Milch, Ei, Fisch, Nüsse etc. oder individuellen Ernährungsbesonderheiten der Mutter führt dazu, das auslösende Allergen zu identifizieren und gezielt aus der mütterlichen Ernährung zu eliminieren.

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass durch die kuhmilchfreie Ernährung der stillenden Mütter die Blutbeimengung im Stuhl der Säuglinge

in 65 % der Fälle zurückging [6]. Die Autoren identifizierten an zweiter Stelle die Elimination von Hühnerei als eine wirkungsvolle Maßnahme: Bei 19 % der Kinder kam es in diesem Fall zu einem Rückgang der Beschwerden. Bei nicht gestillten Säuglingen oder nicht erfolgreicher Elimination des Allergens in der Ernährung der stillenden Mutter sollte nach Empfehlungen der ESPGHAN der Ersatz der Ernährung des Säuglings mit extensiv hydrolysierten Säuglingsnahrung (eHF) oder Aminosäuren-Formula (ASF) erfolgen. Ist die Symptomatik nur gering ausgeprägt und sind die Eltern des Säuglings nach der Aufklärung über die Art dieser zumeist vorübergehenden Form einer allergischen Proktokolitis beruhigt, ist auch eine alleinige Beobachtung ohne wesentliche Kostumstellung möglich. Zumeist bessert sich die Symptomatik auch „spontan“ innerhalb weniger Wochen [1].

### Nahrungsmittelinduziertes Enterokolitissyndrom

Das nahrungsmittelinduzierte Enterokolitissyndrom (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES) hat verschiedene Gesichter und ist vermutlich bisher in seiner Häufigkeit unterdiagnostiziert [2, 8]. Nach der Aufnahme des auslösenden Allergens führt eine Inflamationsreaktion der Darmschleimhaut, insbesondere im Dünndarm/Dickdarm, zu einem unterschiedlich schweren Krankheitsbild. Die Symptome reichen von repetitivem Erbrechen bis hin zum Volumenmangelschock und können auch ein der Sepsis ähnliches Bild zeigen (➔ **Pädiatrische Allergologie 2/2017, akuter Fall**).



Die Diagnose wird in erster Linie durch den typischen Verlauf gestellt. Man unterscheidet die akute von der chro-

nischen Form, die jeweils entweder leicht oder schwer verlaufen können. FPIES zählt zu den Nicht-IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien, sodass in den meisten Fällen keine spezifischen IgE-Antikörper nachgewiesen werden können und der Haut-Prick-Test negativ bleibt. Bei der atypischen Form lassen sich zusätzlich allergenspezifische IgE-Antikörper nachweisen. Pathophysiologisch liegt dann ein kombiniert IgE- und (vermutlich) T-zellulär vermittelter Immunmechanismus vor.

### Klassifikation und Symptome, Definitionen

#### Akutes FPIES

Wird das Nahrungsmittel intermittierend konsumiert, tritt FPIES meist in der akuten Form auf. Mit einer Verzögerung von nur 1–4 Stunden nach der Aufnahme des auslösenden Allergens kommt es zu heftigem, zum Teil unstillbarem Erbrechen, oft begleitet von Blässe, Schwäche und zunehmender Erschöpfung oder Dekompensation. Ältere Kinder leiden nur selten auch zugleich unter Diarrhoe. Bei jungen voll gestillten Säuglingen können wässrige oder blutige Durchfälle mit einer Verzögerung von über 5–10 (auch bis 48 und selten bis zu 72) Stunden ein Begleitsymptom neben dem Erbrechen sein. Beschränken sich die Beschwerden auf selbstlimitiertes Erbrechen und kann der Volumenmangel gut durch orale Rehydratation ausgeglichen werden, so spricht man von einer milden Form. Die schwere Form zeigt neben dem Erbrechen oft extreme Blässe, zunehmende Lethargie und eine sich nicht selbst regulierende Hypovolämie. Hypothermie, Elektrolytverschiebungen, Dehydratationszustände, Methämoglobinämie, Azetonämie und im Verlauf ein Volumenmangelschock benötigen intensivmedizinische Therapiemaßnahmen. Sobald jedoch der Auslöser aus der Nahrung eliminiert ist,

erholen sich die Patienten in der Regel nach spätestens 24 Stunden!

Typische Sofortsymptome, die wir von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien kennen, wie Urtikaria, rhinokonjunktivale oder pulmonale Beschwerden, treten nur in seltenen Fällen auf. Dann sind in der Regel auch spezifische IgE-Antikörper nachweisbar. Dies kommt nur bei 2–12% der Patienten vor und scheint eher von einer schlechten Prognose begleitet zu sein [8, 11].

Eine Erstmanifestation ist in jedem Lebensalter möglich. FPIES wird jedoch typischerweise im Säuglings- und Kleinkindalter nach den ersten Kontakten zu den entsprechenden Allergenen diagnostiziert.

#### Chronisches FPIES

Von der chronischen Form sind insbesondere junge Säuglinge in den ersten 4 Lebensmonaten betroffen, die mit Milch-, Sojaformula oder Muttermilch ernährt werden. Der Unterschied zur akuten Form des FPIES ergibt sich aus der Fütterungsfrequenz. Die Säuglinge werden mit nur kurzen Pausen und stets demselben Allergen gefüttert, was eher zu unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden führt, die während des Fütterns, aber auch unabhängig von der Mahlzeit auftreten können. Dehydratation und Gedeihstörung sind die Folge. Wässrige oder auch blutige Durchfälle werden sogar häufiger als bei der akuten Form beschrieben. Die Diagnosestellung bei Patienten mit chronischem FPIES ist eher schwierig. Häufig werden betroffene Säuglinge zunächst als Gastroenteritis-Patienten oder Patienten mit beginnender Sepsis eingestuft und entsprechend behandelt. Auch Stoffwechselerkrankungen bzw. -defekte oder auch Intoxikationen (Cave Methämoglobinämie) werden differenzialdiagnos-

tisch häufig erwogen. Je schwerer der Krankheitsverlauf, desto ausgeprägter sind Dehydratation und Gedeihstörung. Anämie, Leukozytose mit Eosinophilie, Hypoalbuminämie sowie metabolische Azidose sind zu beobachten. Hämatocritie mit Erhöhung fäkaler Leukozyten, insbesondere der eosinophilen Granulozyten oder Inflammationszeichen im Biopsat weisen auf die Beteiligung des Kolons hin. Die Erregerdiagnostik ist dabei stets ohne pathologischen Befund.

Den entscheidenden Hinweis gibt die Besserung des Allgemeinzustandes nach Elimination des auslösenden Allergens, wie z. B. Milch, Soja etc. Die Symptome verschwinden innerhalb von 3–10 Tagen und die Gedeihstörung oder ein möglicher Wachstumsstillstand werden im Verlauf aufgeholt. Diese Kinder entwickeln bei Reexposition oft die Symptome einer akuten FPIES-Erkrankung.

Vorsicht: Im Falle einer gezielten diagnostischen Provokation/Reprovokation ist unbedingt an die möglicherweise lange Latenzzeit bis zur Ausbildung der klinischen Symptomatik zu denken!

#### Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des FPIES ist nicht gänzlich geklärt [8, 11]. Man geht davon aus, dass durch das Allergen eine T-Zell-vermittelte Spätreaktion (Typ-4-Reaktion) mit einer Inflammation der Darmschleimhaut ausgelöst wird. Die Inflammationsreaktion hat eine gesteigerte intestinale Permeabilität der Schleimhaut und somit eine Umverteilung der Flüssigkeit in das Darmlumen zur Folge. Des Weiteren vermutet man, dass durch den Allergenkontakt in der Darmschleimhaut neuroendokrine Zellen aktiviert werden, die vermutlich das unstillbare Erbrechen induzieren (siehe auch Textkasten 3).



## Diagnose

### Anamnese

Die Verdachtsdiagnose wird primär durch die eigentlich typische Anamnese gestellt (siehe Textkasten 1). Neben Erbrechen als Majorkriterium sollten drei weitere Kriterien erfüllt sein (siehe Textkasten 2). Andere Ursachen für das Erbrechen müssen ausgeschlossen werden.

### Labor

Hilfreiche Laborparameter, die die Diagnose bestätigen, gibt es nicht. Bei der milden Verlaufsform können auch schon eine Leukozytose (Granulozytose) und Thrombozytose nachweisbar sein. Untersuchungen zeigen [8, 11], dass ein Leukozyten-Peak ca. 6 Stunden nach der Ingestion zu erwarten ist. Darüber hinaus können die Patienten mit zunehmender Schwere der Erkrankung Elektrolytverschiebungen, metabolische Azidose und Methämoglobinämie entwickeln. Fäkale Entzündungsmarker können erhöht sein. Es sollte dokumentiert sein, dass der Haut-Prick-Test und sIgE für das beschuldigte Allergen negativ sind, denn im Fall einer IgE-vermittelte Allergie wäre das Nahrungsmittelprovokationsschema ein anderes als bei FPIES.

### Nahrungsmittelprovokation

Eine Nahrungsmittelprovokation oder Reprovokation wird üblicherweise 12–18 Monate nach der letzten Reaktion geplant, um die natürliche Toleranzentwicklung im Verlauf zu überprüfen. Außerdem wird sie auch primär notwendig, wenn Unklarheiten bezüglich des auslösenden Nahrungsmittels bestehen und die Diagnose nicht eindeutig gestellt werden kann. Aufgrund der zum Teil schwerwiegenden Symptomatik erfolgt die Provokation stationär zumindest mit sicher liegendem intravenösem Zugang.

### Textkasten 1: Anamnese-Checkliste

1. Symptome: Erbrechen (wie oft?), Diarrhoe, Blässe, Somnolenz.
2. Zeitlicher Verlauf: Zu welchem Zeitpunkt nach Nahrungsmittelaufnahme treten die Symptome auf? Wie lange halten sie an?
3. Dauer der Beeinträchtigung: Rekonvaleszenz innerhalb von 24 Stunden möglich?
4. Typischen Symptome einer IgE-vermittelten Reaktion: Wenn ja: Wann?
5. Welche Nahrungsmittel triggern die Reaktion?
6. Ist die Reaktion reproduzierbar?

### Textkasten 2: Diagnosekriterien für FPIES (Majorkriterium und + $\geq$ 3 Minor-kriterien) gemäß FPIES-Leitlinie 2017

**Majorkriterium:** Erbrechen nach einer Zeit von 1 bis zu 4 Stunden nach Ingestion eines verdächtigen Nahrungsmittels ohne Haut- oder respiratorische Symptome wie bei einer IgE-vermittelten Reaktion\*

#### Minorkriterien:

1. Eine zweite oder mehr Episoden von Erbrechen nach Essen eines verdächtigen Nahrungsmittels
2. Repetitives Erbrechen 1–4 Stunden nach dem Essen eines anderen Nahrungsmittels
3. Unklare Lethargie bei einer möglichen Reaktion
4. Unklare ausgeprägte Blässe bei einer möglichen Reaktion
5. Vorstellung in einer Notfallambulanz wegen einer möglichen Reaktion
6. Bedarf intravenöser Flüssigkeit aufgrund einer möglichen Reaktion
7. Diarrhoe innerhalb von 24 Stunden
8. Hypotension
9. Hypothermie

\* Die AutorInnen merken an, dass bei einigen Patienten die Latenz länger als 4 Stunden betragen kann (s. Text)

Ein einheitliches Provokationsschema gibt es derzeit noch nicht. Im aktuellen Konsensuspapier der American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) wird bei fehlendem Hinweis auf eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie (negatives sIgE und negativer Haut-Prick-Test) ein dreistufiges Provokationsschema vorgeschlagen [10]. Die Proteinmenge sollte 10 g des verdächtigen Allergens insgesamt oder 100 ml Flüssigkeit nicht überschreiten. In 3 Stufen werden 3 gleich große Portionen im Abstand von 30 Minuten verabreicht. Aus eigener Erfahrung haben sich 3 Stufen in aufsteigender Dosierung (10/30/60 % der Gesamtproteinmenge) ebenfalls als aussagekräftig erwiesen. Den Abstand zwischen den einzelnen Dosen wählen wir individuell nach der anamnestisch erhobenen Reaktionszeit, in der Regel 2 Stunden. Meist tritt eine positive Reaktion bereits nach Gabe der ersten Portion auf. Durch dieses abgestufte Vorgehen kann die Gesamtproteinmenge niedrig gehalten werden. Ob das jedoch eine Auswirkung auf die Schwere der Reaktion hat, ist nicht klar. Über die Schwellendosis werden in Studien unterschiedliche Angaben gemacht. Eine Schwellendosis von 0,15 g Protein reichte zum Beispiel aus, um 16 von 17 Patienten während einer Provokation (Milch, Reis, Soja, Ei, Hafer) zur Reaktion zu führen. In einer weiteren Untersuchung an 28 Kindern wurde eine Menge von 50 ml Kuhmilch (50% Gesamtdosis) benötigt, bis die Kinder reagierten [2, 8, 11].

Patienten, bei denen eine IgE-Sensibilisierung gegen das verursachende Allergen nachgewiesen wird, benötigen das übliche 7-stufige Provokationsschema (↗ siehe **Orale Nahrungsmittelprovokationen** im Sonderheft Nahrungsmittelallergie der GPA). Der Abstand zwischen den Provokationsmahlzeiten beträgt 30 Minuten oder auch länger.

### Textkasten 3: Ondansetron

Ondansetron hemmt die Serotonin-Wirkung an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren. Serotonin wird aus neuroendokrinen Zellen der Darmschleimhaut freigesetzt und beeinflusst die Darmmotilität, indem es die Muskelzellen des Darms aktiviert, und hat eine übelkeitserregende Wirkung.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall. Folglich ist es ratsam, vor jedem Erstgebrauch dieses Medikaments ein EKG zu schreiben. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Ondansetron vermieden werden. Es handelt sich um einen „off-label-use“. Eltern sollten daher vor der Verwendung entsprechend aufgeklärt werden.

Dosierung: 0,15 mg/kg KG als ED i.v., maximal 4 mg

Die Nachbeobachtungszeit sollte mindestens 4–6 Stunden betragen und auf Stuhlveränderungen noch weitere 24 (bis 72) Stunden nach der Provokation geachtet werden. Die Provokationsindikation und der Provokationszeitpunkt ist individuell zu stellen und wird bei schwerwiegenden Symptomen beim initialen Ereignis, z. B. Anaphylaxie, sicher eher hinausgezögert und erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt, z. B. erst mit 1 Jahr bei einer Erstsymptomatik im frühen Säuglingsalter.

### Behandlung einer akuten Reaktion

Die Flüssigkeitssubstitution steht an erster Stelle, um dem hypovolämischen Zustand entgegen zu wirken. Ist aufgrund der Schwere der Reaktion die orale Rehydratation nicht möglich, ist isotonische Kochsalzlösung als Bolus (10–20 ml/kg KG i.v.) geeignet. Obwohl dies nie in Studien bewiesen wurde, ist es üblich, Prednisolon (1 mg/kg KG i.v., alternativ supp.) als Einmaldosis zu verabreichen, um die Inflammationsreaktion zu unterdrücken. Als Antiemetikum ist Ondansetron (0,15 mg/kg KG i.v., max. 4 mg) effektiv (siehe Textkasten 3) [9]. Medikamente zur Behandlung einer IgE-vermittelten Reaktion (Antihistaminika und Adrenalin) sind bei Fehlen

des spezifischen IgE nicht wirksam. Im Falle eines schweren Volumenmangelschocks ist eine Intensivüberwachung und Therapie mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen notwendig und auch der Einsatz von Katecholaminen kann indiziert sein.

Der wichtigste Schritt nach der Stabilisierung des Patienten ist die Identifizierung und Elimination des Allergens. Bei jungen Säuglingen mit chronischem FPIES muss von Milch- oder Sojaformula auf eine extensiv hydrolysierte oder auf Aminosäuren basierte Säuglingsnahrung gewechselt werden. Entstehen die Symptome unter ausschließlicher Muttermilchnahrung und besteht keine schwerwiegende Klinik, kann in diesem Fall eine Eliminationsdiät der Mutter für die am wahrscheinlichsten verantwortlichen Nahrungsmittel, wie Milch und Soja, ausreichend sein. Bei akuter FPIES unter Muttermilchnahrung muss die Mutter den vermuteten Auslöser strikt meiden. Die Symptome müssen darunter verschwinden und das Kind ausreichend an Gewicht zunehmen. Andernfalls ist auch hier auf eine extensiv hydrolysierte oder auf Aminosäuren basierte Säuglingsnahrung anstatt der Muttermilch zu wechseln.

## Nahrungsmittel

Die meisten Kinder (65–80%) entwickeln Symptome nur in Bezug auf ein Nahrungsmittel. Seltener sind 3 oder mehr ursächlich (5–10%) [11]. Das häufigste Allergen ist Kuhmilch. Die Eltern sollten wissen, dass die Wahrscheinlichkeit auch Soja nicht zu vertragen erhöht ist, und dass dieses Kind statistisch ein höheres Risiko als die „Normalpopulation“ hat, auch auf Beikost zu reagieren. Wenn ein Nahrungsmittel vertragen wird, so ist es wahrscheinlich, dass auch andere Nahrungsmittel dieser Gruppe toleriert werden (z. B. grüne Erbse, Hülsenfrüchte). Das Risikoprofil ist nicht in jeder Region identisch und hängt von den regionalen Ernährungsgewohnheiten ab. Ziel einer jeden Beratung sollte sein, die Familie so zu informieren und zu betreuen, dass eine möglichst angstfreie Beikost Einführung gelingt.

## Verlauf

Grundsätzlich hat auch das FPIES als Form der Nicht-IgE-vermittelten NMA eine gute Prognose. Das Einsetzen der enteralen Toleranz bei Patienten mit FPIES ist jedoch individuell und regional verschieden und hängt insbesondere vom Allergen ab. Deshalb ist eine Vorhersage im Einzelfall nicht gut möglich, sondern sind ggf. wiederholte Reprovokationen mit dem Allergen wegweisend. Bezüglich Kuhmilch wird in einer großen US-Studie dokumentiert [2, 10], dass die Toleranz zum ersten Geburtstag bei 60% und bei 85% zum 3. Geburtstag erreicht wird. Bei Reaktionen auf Weizen fand sich ein mittleres Toleranzalter von 35 Monaten.

## Eosinophile Ösophagitis (EoÖ)

Die EoÖ wird unter der Gruppe der sogenannten eosinophilen gastrointestinalen Erkrankungen (EGIE) aufgeführt.

Die EGIE sind eine Gruppe unterschiedlicher Krankheitsbilder, deren Ätiologie und Pathophysiologie noch nicht gänzlich verstanden sind [3, 7]. Definierend ist jeweils das Vorliegen einer primären Eosinophilie, einer Inflammation durch übermäßige Anreicherung von Eosinophilen in der Darmschleimhaut mit entsprechender gastrointestinaler Symptomatik. Vor Diagnosestellung müssen andere Ursachen einer sekundären Eosinophilie (beispielsweise Zöliakie, Parasitose, Morbus Crohn, Medikamentenwirkung, Vaskulitis) ausgeschlossen sein.

Die Heterogenität der EGIE kommt dadurch zustande, dass potenziell jeder Abschnitt des Magen-Darm-Trakts sowie verschiedene Wandschichten betroffen sein können. So gibt es neben der eosinophilen Ösophagitis die eosinophile Gastritis, Enteritis oder Kolitis inklusive der Sonderform der eosinophilen Proktokolitis des Säuglings. Denkbar ist natürlich auch ein Befall mehrerer Teilbereiche gleichzeitig – etwa als eosinophile Gastroenteritis. Beachtenswert ist dabei, dass das Muster des Befalls in diesen Fällen oft diskontinuierlich ist. Entscheidend für die klinische Präsentation ist v. a. die betroffene Wandschicht: Man differenziert demnach den Mucosa-, Muscularis- oder Serosa-Typ. Auch hier lassen sich Mischformen nachweisen.

## Epidemiologie

Genauere Zahlen für Inzidenz und Prävalenz existieren nicht; man nimmt zwar eine steigende Fallzahl wahr, muss jedoch auch berücksichtigen, dass neue Erkenntnisse und das zunehmende Wissen um EGIE wahrscheinlich zu einer höheren Anzahl an dokumentierten Erkrankungen geführt haben. Die häufigste Form im Kindesalter – abgesehen von der allergischen Proktokolitis des Säuglings – ist die eosinophile Ösophagitis.

Insgesamt ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen.

## Pathogenese

Eosinophile Granulozyten wandern regulär durch den Gastrointestinaltrakt und haben eine tragende Rolle in der Abwehr gegen Parasiten und bei allergischen Reaktionen. Man nimmt an, dass die lokale Aktivierung von Th2-Zellen – etwa durch Kontakt mit einem Antigen über antigenpräsentierende Zellen – eine Ausschüttung von Zytokinen wie IL-5 und IL-13 bewirkt. Dies führt u. a. vor Ort zur Freisetzung von Eotaxin aus eosinophilen Granulozyten und via GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) im Knochenmark zur Steigerung der Produktion von eosinophilen Granulozyten. Insbesondere das chemotaktisch wirkende Eotaxin 3 wird für die Rekrutierung von Eosinophilen ins betroffene Gewebe verantwortlich gemacht. Es kommt zur übermäßigen Ansammlung von Eosinophilen, Basophilen und Mastzellen mit Freisetzung von Effektormolekülen wie major basic protein und dem eosinophilic cationic protein (ECP) [3, 7]. Diese schädigen einerseits direkt das Gewebe und führen andererseits wiederum zur Degranulation von Mastzellen. Parallel werden vermehrt Leukotriene und weitere Zytokine sezerniert, was zu einer persistierenden Inflammation führt. Im Verlauf kann es – vor allem durch TFG- $\beta$ 1 – zum Remodelling in der Darmschleimhaut mit Fibrose, resultierender Wandstarre und Stenose kommen.

Die Ursachen für diese Kaskade sind nicht abschließend geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass bei einem Großteil der Patienten Nahrungsmittelallergene das auslösende Agens sind und der Magen-Darm-Trakt als Antwort auf diese Exposition die beschriebene „eosinophile Reaktion“ zeigt. Gut 50% der

betroffenen Patienten haben eine atopische Diathese. Genetische Faktoren scheinen zudem eine Rolle zu spielen; EGIE treten familiär gehäuft auf (ca. 10% der Patienten haben betroffene Verwandte).

Die eosinophile Ösophagitis ist mit einer Inzidenz von 1–4/10.000/Jahr die häufigste Manifestation einer EGIE im Kindesalter und wird deshalb im Folgenden dargestellt:

### Eosinophile Ösophagitis: Klinik

Das Leitsymptom der EoE ist die Dysphagie. Bei Säuglingen stehen Trinkprobleme und Fütterungsschwierigkeiten bis hin zur Gedeihstörung im Vordergrund [3, 15]. Typisch für ältere Kinder und Jugendliche ist die Diagnosestellung im Rahmen eines Bolusereignisses. Bei einer (Reflux-) Ösophagitis ohne Ansprechen auf eine Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) sollte differenzialdiagnostisch unbedingt eine eoÖ in Betracht gezogen werden.

Im übrigen Gastrointestinaltrakt ist die Symptomatik oft wenig spezifisch und das Muster des Befalls spielt – wie bereits eingangs erwähnt – eine bedeutende Rolle. Während die mukosale Affektion v. a. zu Schmerzen, Erbrechen, Durchfall, Malabsorption und Gewichtsverlust führt, sieht man bei muskulärer Infiltration häufiger Zeichen einer Motilitätsstörung und Obstruktion mit Ileus-typischen Beschwerden. Die eosinophile Inflammation im Bereich der Serosa kann eine Peritonitis mit Aszites hervorrufen. Die Klinik variiert außerdem noch nach betroffenem Abschnitt des Magen-Darm-Trakts und Ausmaß der Entzündung, sodass in einigen Fällen die Diagnosestellung deutlich erschwert und dadurch verzögert wird. Als Besonderheit bei der eoÖ ist auf saisonale Schwankungen zu

achten; es gibt Hinweise auf Exazerbationen durch verschluckte Aeroallergene bei Pollenallergikern [3].

### Eosinophile Ösophagitis: Diagnostik

Laborchemisch lässt sich in etwa 70–80% der Fälle eine absolute periphere Eosinophilie von  $>500$  Eosinophile/ $\mu$ l nachweisen. Darüber hinaus kann eine Erhöhung des ECP-Werts vorliegen. Bis zu 61% der pädiatrischen Patienten weisen spezifische IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittelallergene auf. Insgesamt hat sich gezeigt, dass die üblichen Tests zur Identifikation einer Sensibilisierung (ImmunoCAP-Test, Prick-Test, Atopie-Patch-Test) oftmals wenig hilfreich bei der Detektion des auslösenden Agens sind. Diagnostisch ergänzend kommen also auch bei der eoÖ NM-Elimination und Provokation hinzu. Sinnvoll ist sicher eine ausführliche Anamnese, um eventuelle Zusammenhänge mit der Nahrungsaufnahme herzustellen und überprüfen zu können.

Typischerweise wird die Diagnose einer EGIE endoskopisch bzw. histologisch gesichert (Abb. 2). Es lassen sich häufig makroskopisch schon charakteristische Veränderungen nachweisen: eine starre, verdickte, manchmal blasse Schleimhaut mit längs verlaufenden Furchen und weißlichen Exsudaten, gelegentlich sogar Stenosen. Aktuell gelten  $>15$  Eosinophile (Eos) pro High-Power-Field (hpf) im Bereich des Ösophagus und  $>20$ – $30$  Eos/hpf im übrigen Gastrointestinaltrakt als pathologisch [3, 12, 14]. Die Meinungen dazu variieren, zumal die Größe eines hpf nicht standardisiert ist. Andere mikroskopische Resultate, die als verdächtig gelten, sind etwa eosinophile Mikroabszesse und extrazelluläre eosinophile Granula. Es muss beachtet werden, dass aufgrund eines möglichen Befalls tieferer Wandschichten und diskontinuierlicher Verteilung nicht jede Manifestation einer EGIE endoskopisch bzw. histologisch sichtbar wird. Daraus resultiert auch die Notwendigkeit, bei

Abbildung 2. Eosinophile Ösophagitis: Typisches endoskopisches Bild, das mit einer Soor-Ösophagitis verwechselt werden kann – der Pathologe findet bei der gezeigten Form jedoch in der Biopsie reichlich Eosinophile



Verdacht auf eine eosinophile Erkrankung möglichst viele Biopsien zu entnehmen.

Bezüglich der eoÖ wird in den aktuellen ESPGHAN-Handlungsempfehlungen angegeben, dass 2-4 Biopsien aus unterschiedlichen Abschnitten des Ösophagus zu entnehmen sind, um eine diagnostische Sensitivität von nahezu 100% zu erreichen [12]. Bei Nachweis einer Entzündung mit relevanter Eosinophilie im Ösophagus (>15 Eos/hpf) erfolgt in der Regel zunächst für 8 Wochen eine Behandlung mit einem Protonen-Pumpen-Inhibitor (PPI). In einer Kontrollendoskopie wird daraufhin festgestellt, ob die eosinophile Entzündung noch vorliegt oder die PPI-Therapie bereits zur Ausheilung geführt hat. Letzteres lässt darauf schließen, dass ursächlich eine gastroösophageale Refluxkrankheit oder eine sogenannte PPI-responsive ösophageale Eosinophilie vorgelegen hat. Führt die achtwöchige PPI-Therapie nicht zum Erfolg, kann die Diagnose eoÖ gestellt und eine entsprechende Therapie begonnen werden. Um Komplikationen zu vermeiden, kann bei ernsthaft erkrankten Säuglingen und Kleinkindern in Ausnahmefällen der PPI-Versuch verkürzt werden, wenn keine klinische Besserung eintritt.

## Therapie

Da Nahrungsmittelallergien die häufigste bekannte Ursache für eine EGIE bzw. eoÖ sind, besteht eine Säule der Therapie aus der Meidung des NMA-Allergens [12]. Die Schwierigkeit dabei beruht auf der Tatsache, dass die Identifikation dieses Allergens (da Nicht-IgE-vermittelt!) häufig nicht gelingt. Es haben sich drei verschiedene Prinzipien etabliert:

- Die gezielte Eliminationsdiät (targeted elimination diet, TED) mit exklusiver Meidung eines Allergens setzt voraus,

dass ein spezifischer Verdacht durch die Anamnese oder Allergietests besteht.

- Bei Anwendung der „six-food-elimination-diet“ (empiric elimination diet, EED) werden die sechs häufigsten und wichtigsten Nahrungsalergene (Kuhmilch, Weizen, Hühnerei, Soja, Erdnuss, Fisch) konsequent gemieden.
- Die Ernährung mit Aminosäuren-Formula (ASF) entspricht einer vollständigen Elimination aller Nahrungsmittelproteine. Sie wird am besten von Säuglingen toleriert und kann bei Patienten mit Verdacht auf multiple Allergien, bei schweren Verlaufsformen oder Scheitern anderer Eliminationsdiäten angewendet werden.

Die Dauer der Elimination ist je nach gewählter Form zwischen 4 Wochen (ASF) und 12 Wochen (TED, EED) anzusetzen. Wichtig ist, dass die Patienten und deren Familien durch Ernährungsfachkräfte begleitet werden und die Wiedereinführung der Nahrungsmittel im Verlauf schrittweise erfolgt, um mögliche Rezidive und Zusammenhänge zu erkennen. Dabei sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen sinnvoll. Eine generelle Empfehlung zur Häufigkeit von Kontrollendoskopien gibt es derzeit nicht.

Die zweite Säule der Therapie oder gar eine Alternative zur Eliminationsdiät sind Steroide – lokal angewendet oder systemisch verabreicht. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung „off-label“ geschieht, da die Zulassung für diese Indikation aufgrund möglicher Nebenwirkungen bisher fehlt. Im klinischen Alltag ist diese Therapieoption jedoch wegen des zügigen Wirkeintritts und einer vergleichsweise einfachen Durchführung eine beliebte Strategie.

Entscheidet man sich bei der eoÖ nun für eine Steroidtherapie, wird im Regelfall die topische Applikation der systemischen vorgezogen. Es gibt die Möglichkeit, Fluticason zu schlucken (88–440 µg 2- bis 4-mal täglich bei Kindern bis hin zu 440–880 µg 2-mal täglich für Jugendliche und Erwachsene) oder orales visköses Budesonid einzunehmen (1 mg/Tag für <10-Jährige und 2-mal 1 mg/Tag für ältere Kinder und Jugendliche). Die Dauer der Therapie beträgt 4–12 Wochen und kann auch in Kombination mit einer Eliminationsdiät erfolgen. Die häufigste Nebenwirkung ist ein Mundsoor.

Lediglich bei sehr schweren Verlaufsformen, insbesondere wenn ein schneller Wirkeintritt erforderlich ist – etwa bei relevanten Stenosebildungen – sollten systemische Steroide eingesetzt werden (1–2 mg/kg KG/Tag Prednisolon, max. 40–60 mg/Tag). Für diverse andere medikamentöse Therapien – beispielsweise Cromoglicinsäure, Montelukast, Ketotifen – wurde keine sichere Wirkung nachgewiesen und demnach keine generelle Empfehlung ausgesprochen. Versuche mit Antikörpern gegen IL-5 (Reslizumab, Mepolizumab) führten bisher nicht zu einer signifikanten Symptomverbesserung. Für Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper) oder TNF- $\alpha$ -Antikörper konnte bis jetzt ebenfalls keine relevante Wirkung gezeigt werden und die Datenlage zum Einsatz von Thiopurinen ist zu gering, um sinnvolle Schlüsse daraus ziehen zu können.

Weitere Studien werden nötig sein, um neue und weitere Therapieempfehlungen abzuleiten. Allen Therapien gemeinsam ist die Notwendigkeit von regelmäßigen Nachuntersuchungen inklusive Endoskopie. Es ist davon auszugehen, dass sowohl Behandlung als auch Kontrollen oft über Jahre hinweg nötig sind und die Eosinophile Ösophagitis damit sicher

den Charakter einer chronisch-rezidivierenden Erkrankung besitzt.

Die deutlich selteneren, zum Teil jedoch schwer verlaufenden EGIE in den übrigen Bereichen des Gastrointestinaltrakts werden aufgrund der wenig spezifischen Klinik häufig erst spät erkannt. Hier gilt vor allem eins: daran denken.

## Fazit

Das Spektrum der Symptomatik und auch der Organmanifestationen Nicht-IgE-vermittelter NMA ist vielfältig. Die Symptomatik kann leicht und vorübergehend sein, wie bei der allergischen Proktokolitis der Säuglinge, sie kann akut und schwer verlaufend wie beim FPIES sein, und sie kann einen möglicherweise jahrelangen, chronischen und wechselnden Verlauf wie bei der eoÖ zeigen. Für eine adäquate Diagnosestellung ist die Kenntnis der Erkrankungen und deren Pathomechanis-

men grundlegend und die notwendige „Vigilanz“, an das mögliche Vorliegen einer Erkrankung aus diesem Formenkreis zu denken. Die Elimination eines vermuteten bzw. gesicherten Nahrungsmittelallergens (oder auch mehrerer) ist dann der entscheidende diagnostische und therapeutische Schritt. Kontrollierte Nahrungsmittelprovokationen bzw. -expositionen sind initial und im Verlauf wesentlich für die Dia-

gnosesicherung bzw. die Dokumentation einer für die Mehrzahl der Patienten zu erwartenden enteralen Toleranz im zeitlichen Verlauf.

### Kontaktadresse

Dr. med. Stephan Buderus  
St. Marien-Hospital  
Robert-Koch-Straße 1 | 53115 Bonn  
[paediatric@marien-hospital-bonn.de](mailto:paediatric@marien-hospital-bonn.de)

*Georgia Ortner und Lisa Schnürch geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.*

*Antje Finger gibt an, dass sie an einer Studie zur Therapie der Nahrungsmittelallergie der Firma DBV teilgenommen hat.*

*Lars Lange gibt an, dass er an Studien zur Therapie der Nahrungsmittelallergie der Firmen DBV und Nutricia teilgenommen hat. Er hat Vortrags- oder Beraterhonorare erhalten von den Firmen: Infectopharm, Nutricia, Nestlé.*

*Stephan Buderus hat Vortragshonorare von AbbVie, Alexion, Hipp, Infectopharm, Milupa, Nestlé, Nutricia, phadia erhalten und ist als Berater für Infectopharm, Milupa und Ferring tätig.*

## Literatur

- Arvola T et al. Rectal Bleeding in Infancy: Clinical, allergological and microbiological examination. *Pediatrics* 2006; 117: e760
- Caubet JC et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 382-9
- Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 58
- Koletzko S et al. Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157: 687-691
- Koletzko S et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 2012; 55: 221-229
- Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 Suppl: S58-60
- Lucendo AJ. Cellular and molecular immunological mechanisms in eosinophilic esophagitis: an updated overview of their clinical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 669-85
- Mehr S et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009; 123: e459-e64
- Miceli Sopo S et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy* 2017; 72: 545-551
- Nowak-Węgrzyn A et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 111-26
- Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 172-84
- Papadopoulou A et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *JPGN* 2014; 58: 107-118
- Schoemaker AA et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015; 70: 963-72
- Sorser EA et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol* 2013; 48: 81-85
- Spiegel JM et al. 14 Years of Eosinophilic Esophagitis: Clinical Features and Prognosis. *JPGN* 2008; 48: 30-36

Weitere Literatur bei den Verfassern.

## TOPIC THEMA

# Einfluss von Züchtung und Lebensmittelverarbeitung auf die Prävalenz von Hypersensitivitäten gegenüber Weizen

Katharina Anne Scherf, Freising

*In den letzten Jahren wurde der Verzehr von Weizenprodukten in den Medien zunehmend kritisch diskutiert, da er für das Auftreten verschiedenster Krankheiten verantwortlich gemacht wurde. Bei entsprechender Veranlagung kann der Weizenverzehr Immunreaktionen wie Weizenallergien, Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität und Zöliakie auslösen, wobei sich die Hinweise auf eine Zunahme von deren Prävalenz in der Bevölkerung mehren. Als mögliche Ursachen für diesen Anstieg werden die Züchtung, moderne Anbaupraktiken in der Landwirtschaft und veränderte Verfahren bei der Getreideverarbeitung diskutiert, aber eindeutige Erkenntnisse fehlen bislang.*

## Einleitung

Seit dem Beginn der Landwirtschaft vor etwa 10.000 Jahren im Nahen Osten liefern Getreideprodukte, insbesondere aus Weizen (*Triticum* spp.), einen entscheidenden Beitrag zur Ernährung der Weltbevölkerung. Weizen ist gut lagerfähig und transportierbar, liefert hohe Erträge und deckt in Deutschland 23 % des täglichen Bedarfs eines Menschen an Energie, je 34 % des Bedarfs an Proteinen und Kohlenhydraten, 24 % des Bedarfs an Ballaststoffen sowie 10–30 % des Bedarfs an Vitaminen (Thiamin, Niacin) und Mineralstoffen (Kalium, Magnesium, Eisen, Zink) [15]. Weltweit werden jährlich mit steigender Tendenz über 700 Mio. t Weizen angebaut, die neben Reis und Mais mit jeweils ähnlichen Produktionsmengen als Grundnahrungsmittel dienen. Die Sonderstellung des Weizens beruht auf den einzigartigen Eigenschaften der Speicherproteine, der sog. Kleber- bzw. Glutenproteine. Nach Zugabe von Wasser zu Weizenmehl ermöglichen diese die Bildung eines viskoelastischen, formbaren Teigs, der das während der Gare durch die Hefe gebildete Gas halten kann und somit die Herstellung von verschiedensten Backwaren erlaubt.



Allerdings wurde der Weizenverzehr von pseudowissenschaftlichen Büchern wie „Weizenwampe“ [4] und „Dumm wie Brot“ [10] für diverse Krankheiten, wie Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Depressionen, Schizophrenie, Autismus, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) und verschiedene andere Gesundheitsrisiken, verantwortlich gemacht. Das Medienecho infolge des Erscheinens dieser Bücher hat zu einer großen Verunsicherung bei vielen Verbrauchern geführt, da der Verzicht auf Weizen (Gluten) darin als Allheil-

mittel angepriesen wird. Problematisch hierbei ist, dass ein Teil dieser Verbraucher ohne gesicherte ärztliche Diagnose eine glutenfreie Diät (GFD, Verzicht auf Weizen, Dinkel, Durum-Weizen, Emmer, Einkorn, Triticale, Roggen, Gerste, meist Hafer) beginnt und somit das Risiko eingeht, eine möglicherweise tatsächlich bestehende Hypersensitivität gegenüber Weizen zu übersehen. Eine glutenfreie Diät gilt derzeit in der Bevölkerung als gesund, positiv für das allgemeine Wohlbefinden und zur Gewichtsreduktion geeignet, obwohl

es für Gesunde keine wissenschaftlich gesicherten Erkenntnisse für diese Annahmen gibt!

## Überblick über Hypersensitivitäten gegenüber Weizen

Die Proteine des Weizens können bei entsprechender genetischer Veranlagung bzw. Sensibilisierung verschiedene Immunreaktionen auslösen, die anhand des Pathomechanismus in verschiedene Typen eingeteilt werden (Abbildung) [3, 13]:

- I Gluten-induzierte Immunerkrankungen wie Zöliakie, Dermatitis herpetiformis Dühring (DH) und Gluten-Ataxie,
- I Nicht-Zöliakie-Nicht-Allergie-Weizensensitivität (Glutensensitivität, NCGS: non-celiac gluten sensitivity) und
- I Allergien, darunter Nicht-IgE-vermittelte Allergien und IgE-vermittelte Allergien der Atemwege oder der Haut, eine Lebensmittelallergie oder eine weizenabhängige, anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (WDEIA: wheat dependent exercise induced anaphylaxis).

Die Prävalenz beträgt bei Zöliakie etwa 1% der Bevölkerung in den Industrieländern sowie 1–6% bei NCGS und 0,3–3,9% bei Weizenallergien, je nach Art der Erfassung [9]. Aufgrund der hohen strukturellen Ähnlichkeit der Proteine des Roggens und der Gerste, die dem Weizen botanisch gesehen sehr nah verwandt sind, wird meist davon ausgegangen, dass Betroffene nicht nur Weizen, sondern auch Roggen und Gerste meiden sollten. Dies ist bei Zöliakie von entscheidender Bedeutung, kann jedoch je nach individueller Ausprägung der NCGS oder Weizenallergie unterschiedlich sein.

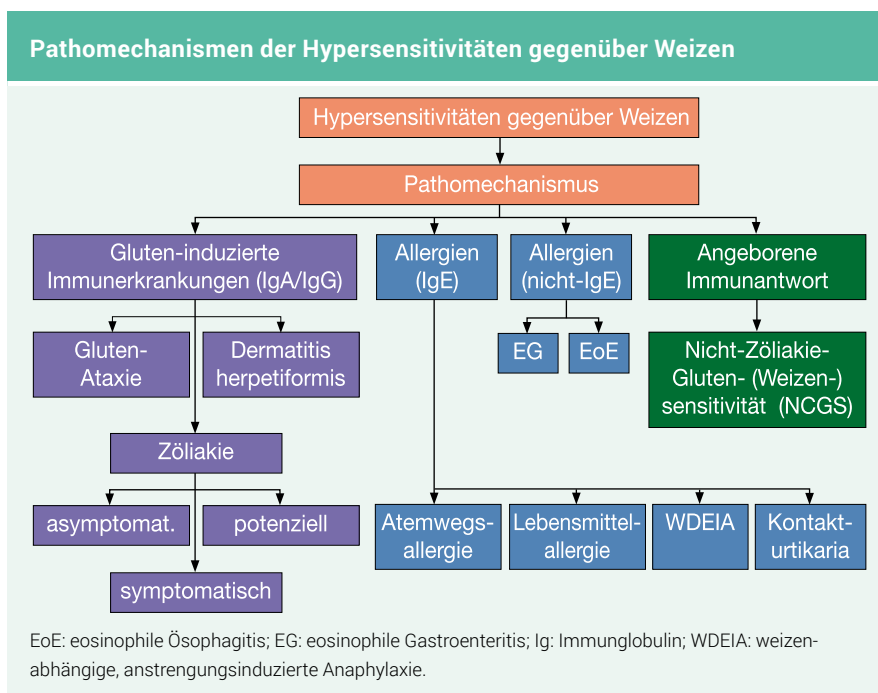
### Zöliakie

Die Zöliakie beruht auf einer chronischen Unverträglichkeit gegenüber Gluten aus der Nahrung, die bei entsprechender genetischer Veranlagung (Histokompatibilitätsantigene HLA-DQ2- oder HLA-DQ8-positiv) zur Schädigung des Dünndarms mit Zottenatrophie, Hyperplasie der Krypten und Infiltration von intraepithelialen Lymphozyten führt. Als

multifaktorielle Erkrankung tritt die Zöliakie entweder symptomatisch, asymptomatisch, potenziell oder refraktär auf. Allen Formen gemeinsam sind die positive genetische Veranlagung und das Vorhandensein von zöliakiespezifischen IgA- und IgG-Antikörpern im Blut, die gegen Gliadin und deamidierte Gliadinpeptide als externe Antigene oder Endomysium und Gewebstransglutaminase (TG2) als Autoantigene gerichtet sind.

Zu den typischen **Symptomen** zählen Unterleibsschmerzen, chronischer Durchfall, gestörte Fettverdauung und Erbrechen, aber es können auch eher unspezifische extraintestinale Symptome wie Anämie, Osteoporose, Gelenkschmerzen und chronische Müdigkeit auftreten. Aufgrund des Verlusts der Zotten ist die verfügbare Oberfläche zur Nährstoffabsorption sehr stark verringert und es kommt zu Gewichtsverlust und Mangelerscheinungen, insbesondere von Vitaminen und Mineralstoffen. Bei konsequenter Einhaltung einer glutenfreien Diät erfolgt nach einigen Wochen bis Monaten in den allermeisten Fällen eine Regenerierung der Dünndarmschleimhaut.

Erfolgt nach mehr als 12 Monaten strikter glutenfreier Diät keine Normalisierung, kann es sich um eine refraktäre Zöliakie handeln, die bei Auftreten eines abnormalen Phänotyps der intraepithelialen Lymphozyten (Typ 2) mit einem hohen Risiko für Darmkrebs assoziiert ist. Bei asymptomatischer Zöliakie weist das Dünndarmepithel zwar die für Zöliakie spezifische Schädigung auf, aber typische Symptome fehlen. Während bei potenzieller Zöliakie auch die typischen Symptome fehlen, ist die Dünndarmschleimhaut ebenfalls intakt, aber die Betroffenen haben ein höheres Risiko, später in ihrem Leben an Zöliakie zu erkranken. Zu solchen Risikogruppen



modifiziert nach [3, 13]



zählen Verwandte ersten Grades von Betroffenen mit Zöliakie, Menschen mit genetisch assoziierten Erkrankungen wie z. B. Trisomie 21 und Menschen mit über autoimmune Mechanismen assoziierten Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ 1.

Die **Diagnose** von Zöliakie erfolgt anhand der Anamnese und Symptomatik, dem Nachweis zöliakiespezifischer IgA- und IgG-Antikörper im Blut, ggf. der Entnahme von Biopsien aus dem oberen Dünndarm und ggf. der Überprüfung der Genetik in Bezug auf HLA-DQ2 und -DQ8. Alle Tests sollten während einer glutenhaltigen Ernährung durchgeführt werden; die Besserung der Symptome nach Einführung einer glutenfreien Diät zeigt sowohl den Behandlungserfolg als auch die korrekte Diagnose.

### Dermitis herpetiformis Duhring und Gluten-Ataxie

Dermitis herpetiformis Duhring (DH) tritt mit einer Prävalenz von etwa 0,01 % in der Bevölkerung auf und wird häufig als Hauterscheinung der Zöliakie bezeichnet. Beide Erkrankungen werden durch Gluten verursacht, zeigen die genetische Assoziation mit HLA-DQ2 und -DQ8 und lassen sich mit einer glutenfreien Diät behandeln. Typische Symptome sind stark juckende und brennende Bläschen, Rötungen, Ekzeme und Quaddeln meist an den Ellenbogen, Knien, Schultern und am Kopf, aber meist auch leichte bis mittelschwere Zottenatrophie im Dünndarm. Die Gluten-Ataxie ist eine Form der idiopathischen, sporadischen Ataxie, die durch glutenspezifische Antikörper gekennzeichnet ist und mit Symptomen wie Nystagmus, anderen Sehstörungen, Gang- und Stand-Ataxie, Atrophie des Kleinhirns und bei etwa 40 % der Betroffenen auch Zottenatrophie einhergeht. Eine schnelle Diagnose einer Gluten-Ataxie und Behandlung mit einer

glutenfreien Diät sind entscheidend, weil die Infiltration der weißen Substanz des Kleinhirns mit T-Lymphozyten und der Verlust an Purkinje-Zellen irreversiblen Schaden anrichten.

### NCGS

Von den genannten Hypersensitivitäten gegenüber Weizen ist die NCGS (non-celiac gluten sensitivity bzw. Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität) noch am wenigsten gut definiert, da die auslösenden Faktoren bislang nicht eindeutig bekannt sind, spezifische Biomarker fehlen und die Diagnose daher nach Ausschluss von Zöliakie, Weizenallergien, Reizdarmsyndrom (irritable bowel syndrome, IBS) und anderen Lebensmittelunverträglichkeiten erfolgt. Die Symptome treten bei Betroffenen einige Stunden bis wenige Tage nach dem Verzehr von Weizen auf und können sowohl intestinal (Blähungen, Unterleibsschmerzen, Durchfall) als auch extraintestinal (Müdigkeit, fehlendes Wohlbefinden, Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen) sein [2]. Insbesondere die Abgrenzung von NCGS zu IBS ist schwierig, da sich die Symptome vielfach überschneiden. Zahlen zur genauen Prävalenz sind aus diesem Grund schwierig zu ermitteln, aber neueste Schätzungen gehen von 1–6 % der Bevölkerung aus.

Zur **Diagnose** wird ein doppelblinder, placebokontrollierter Belastungstest mit 8 g Gluten als Goldstandard angesehen. Allerdings ist diese Vorgehensweise im klinischen Alltag schwierig durchführbar, da viele Patienten sich aufgrund der schnell wiederkehrenden Symptome weigern, Gluten wieder in ihre Ernährung aufzunehmen. Problematisch sind auch die Personen, die Gluten anhand einer Selbstdiagnose ohne ärztlichen Befund aus ihrer Ernährung eliminieren, die je nach Land als „Lifestyler“, „Free from“

oder „Clean eaters“ bezeichnet werden und Schätzungen zufolge 6–13 % der Bevölkerung ausmachen.

### Weizenallergien

Weizenallergien werden in IgE- und Nicht-IgE-vermittelte Allergien unterteilt. Während der Pathomechanismus von IgE-vermittelten Allergien gut charakterisiert ist, werden die Mechanismen bei Nicht-IgE-vermittelten Allergien weniger gut verstanden und es kommt zu einer chronischen Entzündung verschiedener Regionen des Gastrointestinaltrakts mit Infiltration von T-Zellen und Eosinophilen.

### Nicht-IgE-vermittelte Weizenallergien

Von den Nicht-IgE-vermittelten Allergien kann u. a. auch Weizen eine eosinophile Ösophagitis (EoE) und/oder eine eosinophile Gastroenteritis (EG) auslösen. Die Prävalenz von EoE beträgt ca. 0,05 % und die von EG ca. 0,006 % der Bevölkerung, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

Typische Symptome für EoE sind Dysphagie, das Steckenbleiben von Essensresten in der Speiseröhre und Brechreiz, die auf ösophageale Fibrosis zurückzuführen sind. Die Diagnose erfolgt über Ösophagogastroduodenoskopie und den Nachweis von mindestens 15 Eosinophilen pro Hauptgesichtsfeld.

Bei EG treten Abdominalschmerzen und Blähungen auf, sowie Übelkeit, Erbrechen und vorzeitiges Sättigungsgefühl bei überwiegend gastrischer Entzündung oder Malabsorption und Proteinverlustenteropathie bei überwiegend duodenaler Entzündung, wobei häufig auch beide Regionen von der Entzündung betroffen sind. Sofern die Lamina muscularis mucosae betroffen ist, kann es zu schweren Komplikationen wie Darmverschluss oder -perforation kommen.

Ähnlich wie bei EoE erfolgt die **Diagnose** von EG mithilfe von Biopsien aus dem Magen und Duodenum, wobei je mindestens 30 und 50 Eosinophile pro Hauptgesichtsfeld als diagnostisch angesehen werden. Als langfristige Therapie dient die Eliminierung des entsprechenden Allergens (z. B. Weizen oder auch entsprechende weitere Allergene) aus der Ernährung, wobei akute Symptome meist zusätzlich mit systemischen Steroiden behandelt werden müssen [3]. Es gibt Hinweise darauf, dass es sich bei NCGS um eine Nicht-IgE-vermittelte Allergie handeln könnte, aber bislang konnte diese These noch nicht eindeutig bestätigt oder widerlegt werden.

#### IgE-vermittelte Weizenallergien

IgE-vermittelte Allergien gegenüber Weizen werden entweder durch orale Aufnahme (Lebensmittelallergie), Hautkontakt (z. B. Kontaktdermatitis) oder Inhalation von Mehl und Mehlstaub (Atemwegsallergie) ausgelöst.

Die **Diagnose** erfolgt mittels Haut-Prick-Tests, Analyse von spezifischen IgE-Serumantikörpern oder funktionalen Assays wie orale Provokation (in der Regel die DBPC: doppelblinde placebokontrollierte Provokation) oder in vitro basophile Aktivierungstests. Insbesondere die orale Provokation wird als goldener Standard für die Diagnose angesehen und kann bei nicht eindeutigen Ergebnissen zur Klärung beitragen, ist jedoch deutlich aufwendiger und birgt für die Patienten das Risiko einer schwerwiegenden allergischen Reaktion. Je nach Form der Allergie beruht die Therapie auf der Vermeidung der Exposition gegenüber Mehlen und Mehlstaub oder auf dem Verzicht auf weizenhaltige Lebensmittel. Akute allergische Reaktionen, wie Anaphylaxien, müssen entsprechend behandelt werden [12, 14].

#### Bäckerasthma und allergische Rhinitis

Diese bereits zur Zeit des römischen Imperiums beschriebenen allergischen Reaktionen auf die Inhalation von Mehl und Staub gehören zu den häufigsten Berufskrankheiten und betreffen 1–10% (Bäckerasthma) sowie 18–29% (allergische Rhinitis) der Bäcker, Müller und Konditoren. Je nach Schwere der Reaktion kann sogar ein Berufswechsel erforderlich sein. Ausgelöst werden die allergischen Reaktionen durch verschiedenste Proteine, wobei  $\alpha$ -Amylase-Inhibitoren (Chloroform-Methanol-lösliche [CM] Proteine) zu den Hauptallergenen zählen, wie z. B. Tri a 14 als ein LTP Protein ([↗ vollständige Tabelle hier aufrufbar](#)).



#### Kontakturtikaria und -dermatitis

Ähnlich wie bei Bäckerasthma und allergischer Rhinitis sind Beschäftigte entlang der Getreidehandelskette am häufigsten von Kontakturtikaria und -dermatitis betroffen. Ausgelöst werden diese Reaktionen nach Sensibilisierung durch Hautkontakt mit der allergieauslösenden Substanz. Charakteristisch sind schnell (30–60 Minuten) auftretende Rötungen, Knötchen und Bläschen an den Händen und im Gesicht, die sich nur durch Vermeidung der Exposition durch Handschuhe, schützende Cremes oder vollständige Vermeidung jeglichen Kontakts verhindern lassen. Kosmetika, die Glutenhydrolysate als Schaumbildner enthalten, können ebenfalls allergische Reaktionen auslösen. Typische Symptome treten im Gesicht auf, wie Angioödem an den Augenlidern; in seltenen Fällen kann in Kombination mit Kofaktoren die WDEIA auftreten.

#### WDEIA

Die WDEIA (wheat dependent exercise induced anaphylaxis) ist eine zwar sel-

tene, aber potenziell lebensgefährliche Form der Weizenallergie, da die Symptome von Hautausschlägen über Urtikaria, Hypotonie und Dyspnoe bis hin zum anaphylaktischen Schock reichen. Dabei tritt die WDEIA nur auf, wenn der Weizenverzehr mit Kofaktoren wie körperlicher Anstrengung, Einnahme von Acetylsalicylsäure, Aufnahme von Alkohol, Stress oder Infektionen kombiniert wird. Akute Symptome treten meist 1–4 Stunden nach der Weizenaufnahme in Verbindung mit Kofaktoren auf. Als Therapie dient die Vermeidung der Kofaktoren in Verbindung mit Weizenverzehr oder die Einhaltung einer glutenfreien Diät, da diese insbesondere bei kaum zu vermeidenden Kofaktoren, wie z. B. Infektionen, eine bessere Sicherheit für die Betroffenen bietet [12]. Die WDEIA ist offensichtlich mit dem Allergennachweis von Tri a 19- $\omega$ 5-Gliadin assoziiert [12].

#### Lebensmittelallergien

Weizen zählt neben Milch und Ei zu den drei häufigsten Ursachen für Lebensmittelallergien und muss laut EU Lebensmittelinformationsverordnung 1169/2011 entsprechend auf Lebensmitteln gekennzeichnet werden. Die Prävalenz von Weizenallergien ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen, da bei vielen die Allergie ab dem Schulalter verschwindet. Die typischen Symptome bei Kindern sind moderate bis schwerwiegende Atopische Dermatitis, Urtikaria, Angioödem, bronchiale Obstruktion, Schwindel, Abdominalbeschwerden und, in schweren Fällen, anaphylaktischer Schock. Im Gegensatz zu anderen Allergien, wie z. B. Erdnuss, liegt jedoch die zur Auslösung nötige Dosis an Weizenproteinen relativ hoch im Bereich von etwa 1 g. Je nach individueller Sensitivität kann diese Dosis jedoch mit 10 mg auch deutlich darunter liegen. Bei Erwachsenen tritt die Lebensmittelallergie gegenüber Weizen

unregelmäßig auf und häufig in Form der WDEIA [12].

## Hypersensitivitätsauslösende Inhaltsstoffe in Getreide

Zu den möglichen hypersensitivitätsauslösenden Faktoren in Weizen zählen Gluten, Nicht-Glutenproteine, wie Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) (➔ **Tabelle**), und fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole (FODMAPs, Kohlenhydrate). Klassisch werden die Weizenproteine anhand ihrer Löslichkeit in drei Fraktionen unterteilt:

- Albumine/Globuline
- Gliadine
- Glutenine

Gliadine und Glutenine (= Gluten, Weizenkleber) dienen dem Weizenkeimling als Speicher für Stickstoff und Aminosäuren, während die Albumine/Globuline vorrangig metabolische und protektive Proteine beinhalten, wie z. B. Enzyme und Enzyminhibitoren. Glutenproteine sind hydrophob, kompakt und durch hohe Gehalte und repetitive Aminosäuresequenzen reich an Glutamin und Prolin gekennzeichnet, die zu einer unzureichenden Hydrolyse dieser Proteine durch die Enzyme Pepsin, Chymotrypsin und Trypsin im humanen Gastrointestinaltrakt führen. Infolgedessen bleiben lange Peptide mit neun und mehr Aminosäureresten intakt, die letztendlich eine Immunantwort auslösen.

ATI zählen zu den Albuminen/Globulinen, wirken über den TLR4-MD2-CD14-Komplex und aktivieren die Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen wie IL-8, TNF- $\alpha$  und CCL2 und damit Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen der angeborenen Immunantwort [5]. Die anderen in der ➔ **Tabelle** dargestell-

ten Nicht-Glutenproteine zählen ebenfalls zu den Albuminen/Globulinen und lösen IgE-vermittelte Allergien aus.

Dagegen sind FODMAPs als entzündungshemmend bekannt, führen aber durch erhöhte mikrobielle Fermentationsraten und Gasentstehung zur Aufblähung des Darmlumens und Aktivierung von Mechanorezeptoren, die bei Patienten mit IBS (irritable bowel syndrome) die typischen Symptome auslösen. Grundsätzlich zählen FODMAPs jedoch zu den Ballaststoffen, die erst im Dickdarm bakteriell hydrolysiert werden und denen eine gesundheitsfördernde Wirkung zugeschrieben wird [1].

## Einflussfaktoren auf die Prävalenz von Hypersensitivitäten

Gesicherte epidemiologische Studien, die einen Anstieg der Prävalenz von Hypersensitivitäten gegenüber Weizen eindeutig belegen, sind rar, weil oftmals die Daten für vergangene Jahrzehnte nicht oder nur unvollständig vorhanden sind. Neueste Erkenntnisse aus den USA und Finnland legen jedoch nahe, dass die Prävalenz der Zöliakie in der Bevölkerung in den vergangenen 50 Jahren um das 2- bis 4-Fache angestiegen ist. Ähnliches gilt für Allergien, deren Prävalenz in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen hat.

Die Gründe dafür sind noch nicht eindeutig bekannt, aber die Untersuchungen konzentrieren sich derzeit auf mögliche Zusammenhänge zwischen der gestiegenen Prävalenz und Veränderungen der Weizenproteinzusammensetzung durch Züchtung, veränderte Anbaupraktiken und Verarbeitung. Jeder Genotyp des Weizens enthält eine abweichende qualitative und quantitative Zusammensetzung der Glutenproteine, ATI und FODMAPs, die zusätzlich je nach Anbau-

bedingungen (Standort, Boden, Klima, Düngung) variiert. Deren zu erwartende Wirkung auf Betroffene von Hypersensitivitäten müsste als „Immunreaktivitätspotenzial“ beschrieben werden, das das Ausmaß der immunaktivierenden Wirkung basierend auf den Gehalten und Reaktivitäten der Epitope berücksichtigt. Dies wird allerdings dadurch erschwert, dass große individuelle Unterschiede in der Sensitivität der Patienten bestehen und es bislang keinen entsprechenden Assay gibt, der eine Bestimmung des Immunreaktivitätspotenzials ermöglicht.

## Getreidezüchtung und -anbau

Die Ziele der frühen Getreidezüchtung waren die Selektion von freidreschenden Spezies mit geringer Spindelbrüchigkeit. Später kamen hoher Ertrag und Resistenz gegenüber Krankheiten und Schädlingen hinzu. Der Begriff Weizen umfasst folglich eine Reihe unterschiedlicher Arten, wobei üblicherweise der hexaploide Brotweizen (*Triticum aestivum*, Genom AABBDD) gemeint ist, der etwa 90% der kultivierten Menge an Weizen ausmacht. Zu den „alten“ Arten zählen der ebenfalls hexaploide Dinkel (*Triticum aestivum* ssp. *spelta*, Genom AABBDD), die jeweils tetraploiden (Genom AABB) Arten Durumweizen (*Triticum turgidum* ssp. *durum*), Khorasan-Weizen (*Triticum*



*turgidum* ssp. *turanicum*) und Emmer (*Triticum turgidum* ssp. *dicoccon*) sowie der diploide Einkorn (*Triticum monococcum*). Weiterhin gibt es alte Weizensorten, die vor 1950 zugelassen wurden und deren genetische Ausstattung seitdem nicht mehr verändert wurde (Landsorten). Aus der Zöliakieforschung ist bekannt, dass das Immunreaktivitätspotenzial der Weizensorten tendenziell in folgender Reihenfolge ansteigt: Einkorn < Emmer und Durum < Brotweizen und Dinkel [8].

Innerhalb einer Art zeigten alte Sorten teilweise geringere Gehalte an Epitopen im Vergleich zu modernen Sorten (nach 1950 zugelassen), aber es gab jeweils Ausnahmen [11]. In manchen Studien wurde zudem der Einfluss der Umweltbedingungen während des Anbaus nur unzureichend berücksichtigt, obwohl bekannt ist, dass der Einfluss der Umweltfaktoren während des Weizenanbaus auf die Proteinexpression größer ist als der Einfluss der Genetik. In vielen Studien wurden zudem nur einige ausgewählte Epitope, z. B. das 33-mer Peptid LQLQPF-PQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF aus  $\alpha$ -Gliadin, bestimmt, aber nicht die Gesamtheit der immunreaktiven Epitope unter Berücksichtigung der weiteren Glutenproteintypen ( $\omega$ 5-,  $\omega$ 1,2- und  $\gamma$ -Gliadine und hochmolekulare und niedermolekulare Gluteninuntereinheiten).

Somit lässt sich allgemein zusammenfassen, dass Arten, die das D-Genom enthalten, typischerweise mehr immunreaktive Epitope exprimieren als tetra- und diploide Arten. Allerdings trifft diese Aussage nur bei gleichen Anbaubedingungen zu und die Proteinzusammensetzung verschiedener Weizenarten und -sorten ist jeweils großen natürlichen Schwankungen unterworfen [6]. Trotzdem ist auch Einkorn nicht für Betroffene mit Zöliakie verträglich, da Gluten auf dem A-, B- und D-Genom kodiert wird und

selbst unter Berücksichtigung der geringeren Immunreaktivität die Mengen an Gluten in Produkten aus Einkorn mehrere Zehnerpotenzen über dem für Betroffene mit Zöliakie verträglichen Grenzwert von 20 mg Gluten pro Tag liegen.

ATI (Amylase-Trypsin-Inhibitoren) werden auf dem B- und D-Genom kodiert und somit finden sich in der Literatur teils widersprüchliche Angaben in Bezug auf Einkorn. Manche Quellen konnten auf Proteinebene keine ATI nachweisen, während andere Quellen durchaus ATI-Aktivität bei Einkorn beschreiben. Ansonsten gilt für die ATI im Wesentlichen das Gleiche wie für die Glutenproteine, da die Gehalte maßgeblich durch Genetik und Umweltbedingungen beeinflusst werden.

### Getreideverarbeitung

Moderne Methoden bei der Getreideverarbeitung unterscheiden sich von den traditionellen durch die Verwendung von ungekeimtem Getreide, die schnelle Hefefermentation anstelle der langen und sehr diversen Sauerteigfermentation, den Zusatz von Vitalkleber und Inulin zu Produkten und die Verwendung von weißem Mehl anstelle von Vollkornmehl [7].

Es ist bekannt, dass während der Keimung Glutenproteine und ATI von den körneigenen Enzymen (Endopeptidasen) zu kleineren Peptiden und Aminosäuren abgebaut werden. Somit sinkt gleichzeitig das Immunreaktivitätspotenzial, aber es ergeben sich neue technofunktionelle Probleme, da die Verarbeitungseigenschaften von gekeimtem im Vergleich zum ungekeimtem Getreide schlechter sind. Positiv ist jedoch, dass die Keimung in Verbindung mit Sauerteigfermentation einen bis zu 99%igen Abbau der Glutenproteine ermöglichte. In Modellversuchen wurde gezeigt, dass enzymaktive Extrakte aus gekeimtem Getreide in der Lage sind, bekannte immunogene Epito-

pe zu harmlosen kleineren Peptiden zu hydrolysieren. Ähnlich gute Ergebnisse ließen sich mit der Sauerteigfermentation von Weizenmehl in Verbindung mit dem Zusatz von Prolylendopeptidasen aus *Aspergillus* sp. erzielen. Ausgewählte *Lactobacillus* sp., die aufgrund ihrer enzymatischen Ausstattung Glutenproteine möglichst extensiv hydrolysieren, wurden in einer 48-stündigen Sauerteigfermentation von Weizenmehl eingesetzt: Hier zeigte sich, dass 97% des Glutens im Brot abgebaut worden waren. Solch glutenreduzierte Produkte sind insbesondere für NCGS- und IBS-Betroffene interessant, da hier in den allermeisten Fällen eine Reduktion der Glutenaufnahme um etwa 90% ausreichend sein sollte, um ein erneutes Auftreten der Symptome zu verhindern.

In Bezug auf eine Reduktion an FODMAPs ist die Sauerteigfermentation ebenfalls positiv zu sehen, weil diese den *Lactobacillus* sp. als Substrat dienen und die Gehalte somit stark reduziert werden. Außerdem führt die Säuerung des Teigs allein bereits zu einem teilweisen Abbau der Glutenproteine, da viele Peptidasen bei niedrigerem pH-Wert eine höhere Aktivität aufweisen.

Zur Verbesserung der Backeigenschaften und zum Ausgleich von schwankenden Mehlqualitäten hat sich der Zusatz von Vitalkleber zu Backwaren etabliert. Bei Vitalkleber handelt es sich um ein Nebenprodukt der Weizenstärkeherstellung, das zu 70–80% aus Protein (Gluten) besteht. Außerdem kann Vitalkleber nach entsprechender Verarbeitung als Dickungsmittel, Emulgator und Gelbildner eingesetzt werden und findet sich in einer Vielzahl von Fertigsuppen, Süßigkeiten, Eiscreme, Marinaden, Salatdressings, Marmeladen und Baby-nahrung. Das Gluten, das in Form von Vitalkleber zugesetzt wird, kann je nach

Herstellungsprozess unter Umständen sogar neue Epitope enthalten, die eine höhere Immunreaktivität aufweisen als natives Gluten. Der Einsatz von Vitalkleber in einer Vielzahl von Produkten trägt sicherlich zu einer gestiegenen Aufnahmemenge aus der Ernährung bei und dies könnte ein Faktor sein, der zu einer höheren Prävalenz von Hypersensibilitäten führt.

Ein weiterer Parameter könnte die Vermahlung von Weizen sein und die bevorzugte Verwendung von weißem Auszugsmehl. Im Vergleich zu Vollkornmehl ist in Auszugsmehl der Anteil an mehleigenen Enzymen geringer, der während der Gare zu einem teilweisen Abbau der Glutenproteine führen könnte. Allerdings gibt es kaum Untersuchungen darüber, wie sich verschiedene Vermahlungstechniken auf das Immunreaktivitätspotenzial von Weizenmehl auswirken.

## Zusammenfassung

Für die überwiegende Mehrheit der Bevölkerung (etwa 95 %) ist der Weizenverzehr

nach dem heutigen Kenntnisstand unbedenklich und ernährungsphysiologisch wertvoll. Insbesondere der Verzehr von Produkten aus Weizenvollkornmehl ist mit reduzierten Risiken für Diabetes Typ 2 und Herzerkrankungen sowie mit einer besseren langfristigen Gewichtskontrolle assoziiert. Allerdings kann der Weizenverzehr bei entsprechender Prädisposition Hypersensibilitäten auslösen, die mithilfe einer glutenfreien Diät oder durch Vermeidung der Exposition behandelt werden. Die derzeit erhältlichen Daten können den Anstieg der Prävalenz von Weizenhypersensibilitäten bislang nicht eindeutig auf Einflüsse aus der Züchtung oder dem Anbau von Weizen zurückführen. Verschiedene Veränderungen bei der Verarbeitung von Getreideprodukten, wie schnelle Hefefermentation, zunehmende Verwendung von Auszugsmehl und ungekeimten Getreide und der Zusatz von Vitalkleber und Inulin, scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen.

Somit könnten die Konsumierenden insgesamt höheren Mengen an Weizenproteinen, darunter Gluten, und FODMAPs

(fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole) in der Ernährung ausgesetzt sein und es könnte, vermutlich in Verbindung mit weiteren Triggern, irgendwann eine Art Schwellenwert überschritten werden, der letztendlich zur Auslösung der Immunreaktion führt. Um diese Hypothese zu bestätigen, sind jedoch viele weitere Studien nötig, um Ursache-Wirkungs-Beziehungen herzustellen und grundlegende Zusammenhänge zwischen dem Immunreaktivitätspotenzial verschiedener Getreideprodukte und Hypersensibilitäten aufzuklären.

**Dr. rer. nat. Katharina Anne Scherf**

Lebensmittelchemikerin  
Leibniz-Institut für Lebensmittel-Systembiologie an der Technischen Universität München, Freising, Deutschland  
Lise-Meitner-Str. 34 | 85354 Freising  
[katharina.scherf@lrz.tum.de](mailto:katharina.scherf@lrz.tum.de)

### Interessenkonflikt:

*Die Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.*

## Literatur

- Brouns FJPH, van Buul VJ, Shewry PR. Does wheat make us fat and sick? *J Cereal Sci* 2013; 58: 209-215
- Castelli C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier C, Cristofori F, de Magistris L, Dolinsek J, Dieterich W, Francavilla R, Hadjivassiliou M, Holtmeier W, Körner U, Leffler DA, Lundin KEA, Mazzarella G, Mulder CJ, Pellegrini N, Rostami K, Sanders D, Skodje GI, Schuppan D, Ullrich R, Volta U, Williams M, Zavallos VF, Zopf Y, Fasano A. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-4977
- Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 13-25
- Davis W. *Wheat belly*. 2011; Rodale, New York, USA
- Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, Zavallos V, Libermann TA, Dillon S, Freitag TL, Kelly CP, Schuppan D. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012; 209(13): 2395-2408
- Kasarda DD. Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding? *J Agric Food Chem* 2013; 61: 1155-1159
- Kissing Kucek L, Veenstra LD, Amnuaycheewa P, Sorrells ME. A grounded guide to gluten: how modern genotypes and processing impact wheat sensitivity. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2015; 14: 285-302
- Molberg Ø, Uhlen AK, Jensen T, Solheim Flæte N, Fleckenstein B, Arentz-Hansen H, Raki M, Lundin KEA, Sollid LM. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 393-401
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 992-1007
- Perlmutter D. *Grain brain*. 2013; Little, Brown and Company, Hachette Book Group, New York, USA
- Ribeiro M, Rodriguez-Quijano M, Nunes FM, Carrillo JM, Branlard G, Igrejas G. New insights into wheat toxicity: breeding did not seem to contribute to a prevalence of potential celiac disease's immunostimulatory epitopes. *Food Chem* 2016; 213: 8-18
- Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 10-20
- Scherf KA, Koehler P, Wieser H. Gluten and wheat sensitivities – an overview. *J Cereal Sci* 2016; 67: 2-11
- Tatham AS, Shewry PR. Allergens in wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1712-1726
- Zentgraf H. Unverzichtbar: Täglicher Beitrag von Weizen zur Nährstoffversorgung. *Mehreport* 2013; 22: 3

## TOPIC

# Auf Spurensuche: Die Bausteine der allergologischen Ernährungsanamnese

Anja Waßmann-Otto und Christiane Schäfer, Hamburg

*Eine gezielte und sorgfältige Anamnese bildet den Grundstein einer fundierten allergologischen Ernährungstherapie. Sie setzt sicheres Wissen um lebensmitteltechnologische Spezifitäten und Kenntnis in speziellen Fragetechniken voraus. Unerlässlich ist das Wissen über charakteristische Beschwerdebilder, Allergenverwandtschaften zwischen Nahrungsmitteln sowie über relevante Kofaktoren, um allergologische Befunde richtig interpretieren und klinisch relevante Allergien von stummen Sensibilisierungen differenzieren zu können. Auf dieser Grundlage können Risiken abgeschätzt und individuelle Beratungsaussagen formuliert werden. Dieser Artikel beschäftigt sich mit den unterschiedlichen Bausteinen der allergologischen Ernährungsanamnese, die in Zusammenschau mit den vorliegenden Befunden zu einer gesicherten Empfehlung für Patienten führt.*

## Einleitung

Mit dem stetigen Erkenntniszuwachs über allergene Strukturen und Sensibilisierungsmuster wachsen in der Allergologie auch die diagnostischen Möglichkeiten. Immer breiter gefächert, immer differenzierter sind die Befunde, mit denen sich allergologisch tätige Ernährungstherapeuten konfrontiert sehen. Angesichts häufig vorliegender Polysensibilisierungen bringen diese Befunde nicht notwendigerweise mehr Sicherheit für Patienten und Therapeuten. Nicht selten werden Auslassdiäten durch die Patienten selbst aufgrund eines unspezifischen Verdachts oder aber aufgrund eines Sensibilisierungsnachweises eingeleitet, häufig ohne Evaluation der klinischen Relevanz [1]. Die ernährungstherapeutische Anamnese sowie die Analyse von Ernährungs-Symptom-Protokollen stellen daher eine effiziente Unterstützung des diagnostischen Prozesses dar und helfen, die allergologische Diagnostik zu schärfen und die klinische Relevanz nachgewiesener Sensibilisierungen zu überprüfen.

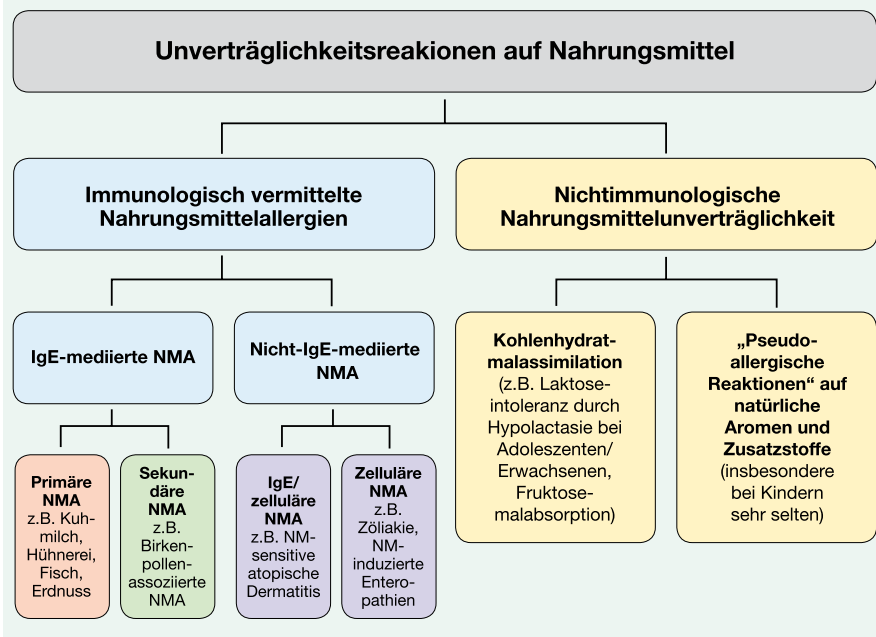
## Differenzierung unterschiedlicher Nahrungsmittelunverträglichkeiten

In Deutschland wird die Häufigkeit von Nahrungsmittelallergien (NMA) auf Basis populationsbasierter Studien mit Durchführung von doppelblinden, plazebokontrollierten oralen Provokationstestungen (DBPCFC) mit 3,7% bei erwachsenen Patienten [14] und 4,2% bei kindlichen und jugendlichen Patienten [9] angegeben. Demgegenüber steht die Häufigkeit selbst berichteter Nahrungsmittelunverträglichkeiten, die mit bis zu 34,9% bei Erwachsenen [14] bis hin zu 61,5% bei Kindern und Jugendlichen [9] deutlich höher eingeschätzt wird. Diese Daten werden durch eine Metaanalyse gestützt, die eine 6-fach höhere Rate selbst berichteter im Vergleich zu in Provokationstestung überprüften NMA herausstellte [8]. Die Diskrepanz zwischen vermuteten und tatsächlich verifizierbaren NMA ist neben einer hohen Zahl von Projektionen auf eine mangelnde Differenzierung zwischen Allergien und nichtimmunologischen Reaktionen zurückzuführen [11].

Am Anfang einer fundierten Ernährungstherapie steht daher zunächst die Differenzierung zwischen pathologischen Reaktionen nach Verzehr bestimmter Nahrungsmittel auf der einen und Symptomauslösung aufgrund unphysiologischer Ernährungsmuster auf der anderen Seite. Unphysiologische Ernährungsmuster hinsichtlich Lebensmittelauswahl und -kombination, Mahlzeitenfrequenz und -mengen bis hin zum Trinkverhalten lassen sich zumeist erst im Ernährungs-Symptom-Protokoll zuverlässig aufdecken. Insbesondere bei isoliert auftretenden gastrointestinalen Beschwerdekplexen mit Meteorismus, Flatulenz, abdominalen Schmerzen und Stuhlunregelmäßigkeiten müssen sie als ursächlich in Betracht gezogen werden, ohne dass eine pathologische Unverträglichkeitsreaktion gegen bestimmte Nahrungsmittel vorliegt [3].

Bei pathologischen Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel müssen immunologische von nicht immunologisch vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten differenziert werden (Abb. 1).

Abbildung 1. Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel



Modifiziert nach [5], mit frdl. Genehmigung von Springer Nature

Um die Trennung zwischen immunologisch vermittelter und nichtimmunologischer Unverträglichkeit anamnestisch zu schärfen, ist es hilfreich zu erfragen, ob die Beschwerden weitestgehend unabhängig von der verzehrten Menge des Nahrungsmittels und reproduzierbar auftreten. Insbesondere frühkindliche, primäre NMA gegen zumeist thermo- und digestionsstabile Proteine in Nahrungsmitteln, wie Kuhmilch, Hühnerei, Fisch, Schalenfrüchten oder Leguminosen, treten mengenunabhängig und reproduzierbar nach Verzehr der betreffenden Nahrungsmittel auf. Berichtet eine Person, dass sie mengenabhängig Milchprodukte nicht verträgt, wobei deren Verzehr in frischer Form zu gastrointestinalen Beschwerden führt, Käse jedoch vertragen wird, dann lässt sich eine Kuhmilcheiweißallergie ausschließen. Hier würde man eher an eine nichtimmunologische Kohlenhydratmalassimilation im Sinne einer Laktoseintoleranz denken.

In Abgrenzung zu primären NMA ist die intraindividuelle Variabilität der Verträglichkeit von Nahrungsmitteln bei **primärer Aeroallergenallergie** ein anamnestischer Stolperstein. Die eindeutige Mengenunabhängigkeit und vor allem die stete Reproduzierbarkeit der Beschwerden fehlen hier. Um eine sekundäre NMA infolge primärer Sensibilisierung gegen inhalative Allergene anamnestisch erfassen zu können, ist ein umfangreiches Wissen um mögliche Symptomkomplexe und Allergenstrukturen in verdächtigen verzehrten Nahrungsmitteln erforderlich. Gerade bei der Betreuung von allergischen Kindern gibt es keine klaren Daten darüber, ab wann der atopische Marsch bei Kindern von einer primären Sensibilisierung in eine sekundär klinisch relevante Sensibilisierung zu bedenken ist. Insbesondere bei vorliegender Polysensibilisierung ist das akkurate Abfragen und Auswerten eines Ernährungs- und Symptomprotokolls Quelle und Tool einer wegweisenden

Diagnostik. Die Aussage, Äpfel würden symptomlos toleriert, sollte bezüglich des Verzehrzeitpunkts (Herbst/Frühjahr) und/oder der Sorte hinterfragt werden: Im April nämlich kann der Verzehr von Äpfeln bei Patienten mit birkenpollenassoziierten NMA und klinisch relevanter Sensibilisierung zu deutlichen oropharyngealen Beschwerden bis hin zu Rhinitis führen. Die sekundären NMA, die auf mit den inhalativen Leitallergenen strukturverwandten labileren, konformationellen Allergenepitopen basieren, zeigen typischerweise eine saisonale Verstärkung. Dies ist zum einen auf die gleichzeitige Pollenexposition während der Frühjahrsmonate zurückzuführen, die als Augmentationsfaktor fungiert. Zum anderen ist abhängig von Sorte und Lagerung eine vermehrte Expression des für die allergische Kreuzreaktion verantwortlichen Allergens Mal d 1 aus der Familie der Pathogenesis-related Proteine 10 zu beobachten, wodurch allergische Reaktionen begünstigt werden.

Eine solche Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Unverträglichkeitsreaktionen gegen Nahrungsmittel basiert jedoch nicht allein auf der Anamnese, sondern erfordert ein Ineinandergreifen verschiedener diagnostischer Bausteine.

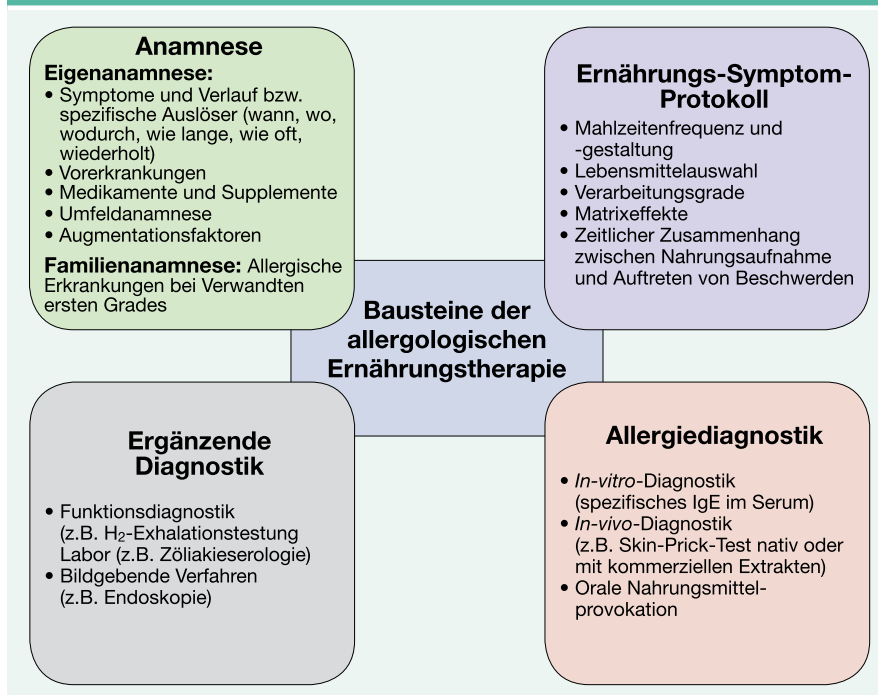
## Bausteine der allergologischen, ernährungstherapeutischen Anamnese

Die allergologische Ernährungstherapie basiert auf vier Grundpfeilern (Abb. 2).

## Ärztliche Befunde

Die ärztlichen Befunde können die Allergiediagnostik mit *In-vivo*- bzw. *In-vitro*-Methoden im Sinne des Skin-Prick-Tests bzw. der Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper im Serum

Abbildung 2. Grundpfeiler der allergologischen Ernährungstherapie



umfassen. Diese geben Hinweise auf Sensibilisierungsprofile. Erst die Ergebnisse oraler Nahrungsmittelprovokationen (auch im Sinne einer Karenz und Re-Exposition), die jedoch längst nicht immer vorliegen und daher sukzessives Abfragen verlangt, geben klare Vorgaben für die nachfolgende Therapie. Insbesondere bei gastrointestinalen Symptomkomplexen können auch weitere Laboruntersuchungen (z. B. Zöliakieserologie unter Sicherung einer adäquaten Glutenbelastung!), Funktionstests (z. B. H<sub>2</sub>-Exhalationstestungen) oder aber bildgebende Verfahren (z. B. Ösophago-Duodenoskopie) herangezogen werden.

## Eigen- und Familienanamnese

Aufbauend auf der Sichtung der ärztlich erhobenen Befunde bildet die sorgsame Eigen- und Familienanamnese einen weiteren Grundstein der Beratung. Die Familienanamnese von Verwandten ersten Grades gibt Hinweise auf die Einordnung

der beschriebenen Symptome und ist insbesondere bei Kindern wichtig für die Abschätzung der Prädisposition für atopische Erkrankungen, für Nicht-IgE-medierte NMA wie der Zöliakie oder aber für chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Die Eigenanamnese umfasst die Erhebung atopischer Erkrankungen (Atopische Dermatitis, Asthma, Heuschnupfen, vorbekannte NMA), anderer Grunderkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten (inkl. Basistherapie bei Kindern mit Atopischer Dermatitis) und Nahrungsergänzungsmitteln.

## Ernährungsanamnese und Ernährungs-Symptom-Protokoll

Das Herzstück der allergologischen Ernährungstherapie bildet die spezielle Ernährungsanamnese und die Analyse eines Ernährungs-Symptom-Protokolls. Zunächst sollten die beobachteten Reaktionen genau eruiert werden: Die Fragen nach der Art und Häufigkeit der Reakti-

on, dem zeitlichen Verlauf der (Dauer bis Auftreten und Persistenz) und der Intensität der Beschwerden sind ebenso zentral wie die Frage, ob es Zeiten völliger Beschwerdefreiheit gibt [12].

Das Führen eines Ernährungs-Symptom-Protokolls über 2–3 Wochen ist insbesondere bei persistierenden Beschwerden sinnvoll, um Gewohnheiten der Patienten abzubilden und Zusammenhänge zwischen dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel aufzudecken. Ein solches Tagebuch berücksichtigt mit entsprechender Uhrzeit alle verzehrten Speisen und Getränke inklusive Near-Water-Getränke, Süßigkeiten und Kaugummis, die Zubereitungsarten und verzehrten Mengen, eingenommene Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel, Besonderheiten wie Essen im Restaurant oder Augmentationsfaktoren (vgl. Abschnitt „Augmentationsfaktoren“) sowie auftretende Beschwerden unter Berücksichtigung der Intensität und Dauer im zeitlichen Verlauf.

Diese Nachanamnese kann die Bedeutung vorliegender Sensibilisierungen relativieren oder aber deren klinische Relevanz bestätigen und die Entscheidung für eine orale Provokationstestung oder anderer diagnostischer Maßnahmen unterstützen [12].

Weitere Detailinformationen und Inhalte zu Aspekten der Ernährungsanamnese und abzuleitende Informationen aus der Analyse des Ernährungs-Symptom-Protokolls finden Sie in einer Übersicht unter [www.gpau.de](http://www.gpau.de) unter Service-Praxisshilfen.



Anamnestisch zu erhebende, nahrungsmittelspezifische Aspekte müssen weit



über das reine Abfragen der verzehrten Nahrungsmittel hinausgehen, um sichere Ableitungen zu erzielen. So lässt das Herausarbeiten von Mahlzeitenstrukturen, Kostzusammenstellungen und Verarbeitung der verzehrten Nahrungsmittel wichtige Aussagen für die Abgrenzung zwischen IgE-medierten NMA und nichtimmunologischen Unverträglichkeitsreaktionen oder aber unphysiologischen Ernährungsweisen zu und gibt wichtige Hinweise auf symptomauslösende Nahrungsmittel.

## Spezielle Aspekte der Ernährungsanamnese

Die darauf aufbauende differenzierte Abfrage der unterschiedlichen Lebensmittelgruppen ermöglicht eine weiterführende Ableitung von Beschwerdeursachen und ist ein wichtiger Wegweiser für die nachfolgende Therapie. Die vertiefende detaillierte Anamnese erfordert neben den Kenntnissen zu Allergenstrukturen und potenziellen Kreuzreaktionen ein umfassendes warenkundliches Know-how zum Vorkommen von Allergenen in Nahrungsmitteln und deren Verarbeitung. Im folgenden Abschnitt wird ein beispielhafter Überblick über die speziellen, lebensmittelbezogenen Aspekte der Ernährungsanamnese gegeben.

### Getreideerzeugnisse

Bei der Abfrage der Getreideerzeugnisse sind zunächst die verzehrten Getreidearten zu erheben. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern ist zu erfragen, ob bereits Weizen oder Dinkel verzehrt wurde, um deren Verträglichkeit zu evaluieren. Nicht selten wird Weizen von den Eltern gezielt gemieden, Dinkel als vermeintliche Alternative jedoch angeboten und von den Kindern symptomlos toleriert. Diese Abfrage lässt angesichts der Homologie relevanter Allergenstrukturen zwischen Weizen und Dinkel mit großer

Sicherheit das Vorliegen einer Weizenallergie ausschließen. Aufgrund von bevorzugten Essmustern, die heute zum Teil en vogue sind, sollte der Verzehr glutenhaltiger Getreide (Weizen, Dinkel und andere Weizenderivate, Roggen, Gerste) insbesondere bei Verdacht auf eine Zöliakie genau quantifiziert werden, um eine bereits erfolgte oder geplante Zöliakiediagnostik durch eine ausreichende Glutenbelastung zu validieren.

Durch Warenkunde- und Angebotskenntnisse kann zum Beispiel der Verzehr von sog. Eiweißbrotten Aufschlüsse hinsichtlich „versteckter“ Allergenquellen, wie Lupinen- oder Sojamehl, hohe Glutenmengen oder aber Schalenfrüchte, Erdnüsse oder Ölsaaten, bei primärer NMA geben.

Die generelle Abschätzung der verzehrten Getreidemenge sowie die Ausmahlungsgrade (Weißbrot, Brot auf fein vermahlenem Vollkornbrot, grobes Vollkornschrotbrot) geben wichtige Hinweise auf Ursachen isoliert auftretender, gastrointestinaler Beschwerden. Insbesondere bei Kindern mit Bauchschmerzen und Meteorismus kann eine Optimierung der Getreideauswahl hinsichtlich Menge und Ausmahlungsgrad und somit auch der Ballaststoffqualität in der Kost zu einer deutlichen Beschwerdereduktion führen.

### Gemüse und Obst

Der Verzehr von Gemüse und Obst sollte hinsichtlich der verzehrten Menge, der Auswahl und des Verarbeitungsgrads überprüft werden. Hieraus können bei der Nährstoffzufuhr insbesondere die Versorgung mit wasserlöslichen Vitaminen und ausgewählten Mineralstoffen auf der einen und der Anteil löslicher Ballaststoffe auf der anderen Seite abgeleitet werden. Eine Erhöhung des Anteils löslicher Ballaststoffe ist insbesondere bei kleinen Patienten mit rein gastroin-

testinalen Beschwerden eine Möglichkeit, Meteorismus und Bauchschmerzen zu reduzieren. Die Abfrage des Fruktoseanteils in der Kost sowie das Anfluten der Fruktose am Enterozyten (Verzehr von stückigem Obst in Kombination mit Quark oder aber Verzehr von pürierten Smoothies oder „Quetschis“ als Zwischenmahlzeit) gibt insbesondere bei gastrointestinalen Beschwerden wichtige Hinweise auf einen unphysiologischen Fruktoseüberhang in der Kost.

Bei älteren Kindern mit bekannter Pollenallergie ist für die Anamnese zentral, die Verträglichkeit pollenassoziierter Gemüse- und Obstsorten sowie deren Verarbeitungsgrade zu erfragen.

### Hülsenfrüchte

Die Lebensmittelgruppe der Hülsenfrüchte (Leguminosen) beheimatet eine Vielzahl potenter Nahrungsmittelallergene: Erdnuss, Lupine und Soja sind allergologisch die wichtigsten Vertreter dieser Lebensmittelgruppe. Aber auch Linse, Erbse, Kichererbse, Bohne sowie Sprossen und Gewürze, wie Alfalfa oder Bockshornklee in Currygewürzmischungen, können allergologische Stolperfallen für Kinder mit primärer Allergie gegen Speicherproteine aus Erdnuss oder anderen Leguminosen darstellen. Ob ein Kind eher unbekannte Leguminosen verzehrt, wie Bockshornklee oder Alfalfa, gelingt anamnestisch nur schwer; daher geben die Analyse des Ernährungssymptom-Protokolls sowie die Kontrolle mitgebrachter Lebensmittelverpackungen und Zutatenlisten wichtige Hinweise auf deren Verträglichkeit. Auch der Einsatz von Fotokarten, die spezifische Lebensmittel darstellen (Kresse versus Alfalfa), hat sich bewährt.

Bei Kindern mit rein gastrointestinalen Beschwerden muss differenzialdiagnostisch zu NMA stets an die Ballaststoff-

qualität von Hülsenfrüchten, wie Erbsen, Linsen und Bohnen gedacht werden, die im Darm physiologisch zu vermehrter Gasentwicklung durch bakterielle Fermentation führen kann.

### Schalenfrüchte und Ölsaaten

Die Anamnese der Schalenfrüchte kann insbesondere bei älteren Kindern zur Differenzierung zwischen primärer Allergie gegen Speicherproteinstrukturen und sekundären Schalenfruchtallergien infolge einer primären inhalativen Pollenallergie herangezogen werden. Neben dem Erfragen der Reaktionsschwere nach Verzehr von Schalenfrüchten (oropharyngeale Beschwerden oder systemische Reaktion) ist die Abfrage der Verträglichkeit verarbeiteter Haselnussprodukte im Vergleich zu reinen Haselnüssen (sofern verzehrt) ein guter anamnestischer Indikator zur Differenzierung. Stark verarbeitete Haselnussprodukte können aufgrund der relativ hohen Thermolabilität des pollenassozierten Haselnussallergens Cor a 1.04 bei sekundärer Haselnussallergie durchaus verträglich sein, würden bei Kindern mit primärer Haselnussallergie hingegen stets Symptome auslösen. Zur weiteren Differenzierung kann die Verträglichkeit von Cashewkernen erfragt werden, da diese keine Pollenassoziation

aufweisen und nur bei primärer Speicherproteinallergie zu Beschwerden führen.

Ölsaaten sollten bei Kindern mit bekannter primärer Speicherproteinallergie sorgfältig abgefragt werden, um mögliche Kreuzreaktionen aufzudecken – vor allem aber, um individuell verträgliche Alternativen zu Schalenfrüchten herausarbeiten zu können.

### Milchprodukte

Die Information über den Verzehr von Milchprodukten oder aber pflanzlicher Milchersatzprodukte (z.B. Soja- oder Haferdrink) ist zentral, um die Nährstoffversorgung im Besonderen mit hochwertigem Protein, Kalzium und B-Vitaminen abschätzen zu können. Kann ein Kind problemlos alternative Tiermilchen in Form von Ziegen- oder Schafsmilch verzehren, lässt sich angesichts der spezieübergreifenden Allergene der Caseinfraction zumeist eine Kuhmilch-eiweißallergie ausschließen.

Die Frage danach, ob ein Kind mit nachgewiesener Kuhmilcheiweißallergie intensiv erhitzte bzw. verbackene Milch verträgt, erweitert unter Umständen die therapeutischen Optionen: Studien zeigen, dass bis zu 75% der Kinder mit einer

Kuhmilcheiweißallergie Milch in verbackener Form ohne Beschwerden essen können [4].

Isst ein Kind Schnitt- und Hartkäse ohne Probleme, klagt aber gleichzeitig über eine gastrointestinale Beschwerdesymptomatik nach Verzehr von Frischmilchprodukten, lässt sich angesichts der erheblich variierenden Laktosegehalte der genannten Milchproduktgruppen bei älteren Kindern bzw. Jugendlichen eine Laktoseintoleranz vermuten, eine Kuhmilcheiweißallergie jedoch zuverlässig ausschließen.

Nicht zuletzt lässt sich besonders bei Kindern mit abdominalen Schmerzen und Meteorismus durch die Auswahl der Milchprodukte auch Einfluss auf die Beschwerden nehmen: Hier kann es zielführend sein, hocherhitzte H-Milch-Produkte zu meiden und spezifische Sauermilchprodukte mit positivem Einfluss auf das intestinale Milieu zu bevorzugen.

### Ei und Eierzeugnisse

Bei der Verträglichkeit von Hühnerei ist differenziert zu erfragen, ob Hühnerei in purer oder in verbackener Form verzehrt und vertragen wird. Diese Differenzierung ist entscheidend, da Studien zeigen, dass bis etwa 75% der hühnereiallergischen Kinder mit Weizenmehl verbackenes Ei tolerieren [6, 7].

Der Verzehr von Eiern anderer Vogelarten, wie Wachtelei, schließt eine Hühnerei-allergie aufgrund der Allergenhomologie zuverlässig aus.

### Fleisch und Fleischerzeugnisse

Der Verzehr von Fleisch und Fleischprodukten lässt wichtige Rückschlüsse auf die Nährstoffbilanzierung insbesondere hinsichtlich hochwertigem Protein, Eisen, Zink, Selen und auch Vitamin B12 zu. Fleischallergien sind – insbesondere im



Kindesalter – selten und allergologisch daher von untergeordneter Rolle. Isst ein Kind Fleischersatzprodukte, kann dies Hinweise auf eher unbewusst zugeführte Allergene geben: Lupinenschnitzel, Seitanwürstchen (aus Weizengluten), Tofu (aus Soja) oder Valess® Schnitzel (aus Kuhmilch) sind Beispiele hierfür.

### Fisch

Nimmt ein Kind Fisch zu sich, lässt sich daraus die Zufuhr mariner Omega-3-Fettsäuren und Jod abschätzen. Zudem lässt die Verträglichkeit bestimmter Fischarten eine Fischallergie unwahrscheinlich erscheinen, da das Parvalbumin als Majorallergen speziesspezifisch vorkommt. Speziespezifische Fischallergien sind selten.

### Süßigkeiten und Süßungsmittel

Die Abfrage verzehrter Süßigkeiten und Süßungsmittel ist besonders bei Kindern mit gastrointestinalen Beschwerden entscheidend. Ein unphysiologisch hoher Verzehr von mit Fruktosesirup gesüßten Süßigkeiten, das Süßen mit vermeintlich gesundem Agavendicksaft oder aber der Verzehr von zuckerfreien Kaugummis mit Zuckeralkoholen ist nicht selten ursächlich für Meteorismus und eine gastrointestinale Schmerzsymptomatik.

### Umfeldanamnese

Die Umfeldanamnese besitzt insbesondere bei älteren Kindern und Jugendlichen eine hohe Relevanz bei der Aufdeckung sekundärer NMA. Eine sorgsame Umfeldanamnese hilft bei der Identifikation des primären, inhalativen Leitallergens: Treten rhinokonjunktivale oder asthmatische Beschwerden im Innenraum oder aber im Freien auf? Gibt es jahreszeitliche Veränderungen der Beschwerden? Diese und andere Fragen unterstützen die Suche nach dem primären Inhalationsallergen, das wiederum bei älteren

### Übersicht: Umfeldanamnese in allergologischen Ernährungstherapie

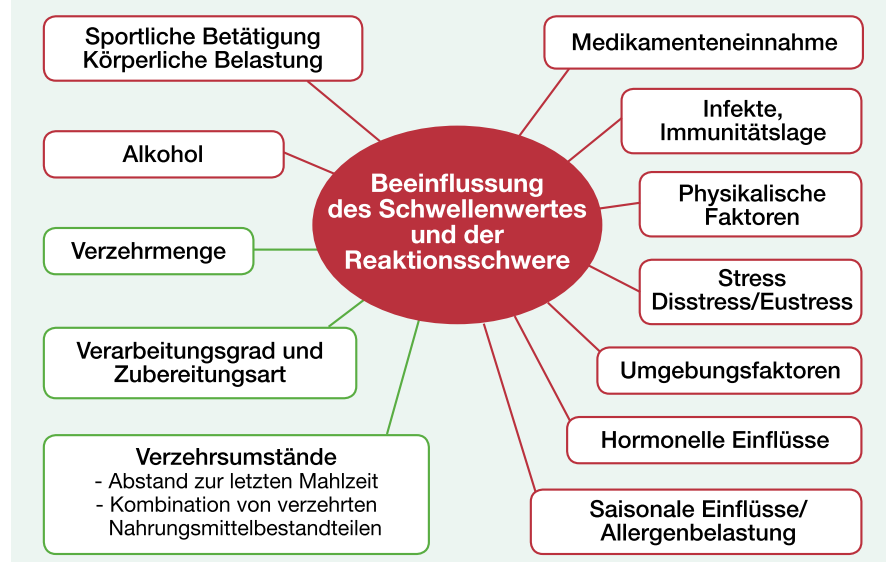
- Auftreten der Symptome in Innenräumen oder draußen/ im Grünen
- Bei Symptomen in der freien Natur: In welchen Monaten treten die Beschwerden auf, z. B. März bis Mai?
- Bei Symptomen in Innenräumen: Haustiere, Einrichtung (Vorhänge, Teppiche, „plüschige Einrichtung“), Zimmerpflanzen, Schimmelbefall
- Kontakt mit Haustieren wie Katzen, Hunden, Meerschweinchen, Hamstern oder Vögeln, evtl. auch Kontakt zu Tierfutter, auch Fischfutter
- Auftreten der Symptome in fremder Umgebung z. B. einem Gebiet mit anderen Pflanzen, Wohnungen oder Hotels mit „plüschiger“ Einrichtung (viele Teppiche, schwere Gardinen, Polstermöbel mit Kissen u. a. Staubfänger)
- Plötzliches Verschwinden der Symptome z. B. im Urlaub

Kindern und Jugendlichen ursächlich für beschriebene NMA sein kann (z. B. pollenassoziierte NMA bei Birkenpollenallergie, Krustentierallergien bei Hausstaubmilbenallergie) (siehe Übersicht).

Darüber hinaus besitzt die Umfeldanamnese bei Kindern jeder Altersgruppe eine Relevanz zur Aufdeckung potenzieller Augmentationsfaktoren im Sinne einer

begleitenden Allergenexposition, die die Reaktionsschwelle bei NMA herabsetzen kann. Dies gilt wie bereits beschrieben sowohl für sekundäre, pollenassoziierte NMA, aber auch für primäre NMA gegen Grundnahrungsmittel. Ein gegen Hühnerei allergisches Kind, das verbackenes Hühnerei bis zu einer gewissen Menge verträgt, kann durchaus Symptome nach Verzehr bisher vertragener Pro-

### Abbildung 3. Augmentationsfaktoren und nahrungsmittelspezifische Faktoren bei der Auslösung allergischer Reaktionen



dukte entwickeln, wenn begleitend eine Katzenhaarallergie besteht und das entsprechende Gebäckstück bei den Nachbarn verzehrt wird, in deren Haushalt eine Katze lebt.

## Augmentationsfaktoren

Neben dem Erfragen begleitender Allergenexpositionen im (Wohn-)Umfeld gehört die sorgfältige Erhebung weiterer potenzieller Augmentationsfaktoren sowie nahrungsmittelspezifischer Faktoren bei der Auslösung allergischer Reaktionen zur Anamnese in der allergologischen Ernährungstherapie (Abb. 3).

Die nahrungsmittelspezifischen Faktoren bestimmen die aufgenommene Allergenmenge sowie das Anfluten des Allergens und determinieren somit maßgeblich die auslösende Schwellendosis sowie die Reaktionsschwere (↗ vgl. **Tabelle auf der Homepage**).

Augmentationsfaktoren können den individuell relevanten Schwellenwert bei der Auslösung einer nahrungsmittelallergischen Reaktion zusätzlich senken und gleichzeitig die Reaktionsschwere erhöhen. Laut der Daten des Anaphylaxie-Registers aus Deutschland, Österreich und der Schweiz spielten Kofaktoren bei 14% der gemeldeten Anaphylaxien bei Kindern eine Rolle [13]. Dabei stehen bei anaphylaktischen Reaktionen im Kindes- und Jugendalter körperliche Aktivität und die Einnahme begleitender Arzneimittel im Vordergrund [2, 13]. Aber auch Infekte, Müdigkeit oder Stress (Eu- und Disstress) können als Kofaktor bei allergischen Reaktionen fungieren und sollten anamnestisch erhoben werden. Alkohol oder hormonelle Einflüsse, wie die Menstruation bei Mädchen, sollten bei Jugendlichen berücksichtigt und erfragt werden.

## Zusammenfassung

Ergänzend zu der ärztlichen Anamnese und Befunderhebung stellt die ernährungstherapeutische Anamnese sowie die Analyse von Ernährungs-Symptom-Protokollen einen wichtigen Bestandteil der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten dar. Sie kann helfen, unterschiedliche Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu differenzieren, klinisch relevante Allergien von stummen

Sensibilisierungen abzugrenzen sowie relevante nahrungsmittelspezifische Aspekte und Augmentationsfaktoren abzudecken. Zwar stellt die DBPCFC den Goldstandard der Diagnostik dar, jedoch stößt dieses personal- und kostenintensive Vorgehen im klinischen Alltag an Grenzen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Arzt und allergologisch versierter Ernährungsfachkraft kann daher sowohl den Prozess der Diagnosestellung als auch die Therapie unterstützen [10].

Dr. rer. biol. hum. Anja Waßmann-Otto

Dipl. Oecotrophologin  
Dermatologisches Ambulatorium  
Hamburg-Alstertal  
Heegbarg 4 | 22391 Hamburg  
[ernaehrung@mensing-derma.de](mailto:ernaehrung@mensing-derma.de)

Dipl. oec. troph. Christiane Schäfer

Allergologische Schwerpunktpraxis  
Colonnaden 72 | 20354 Hamburg

*Die Autorinnen geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.*

## Literatur

- 1 Fleischer DM, Bock SA, Spears GC. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr* 2011; 158: 578-583
- 2 Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1128-1137
- 3 Hesecker H. Aktuelle Entwicklungen im Lebensmittelverzehr. In: 13. Ernährungsbericht 2016; ISBN 978-3-88749-256-4, S. 86 ff
- 4 Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked-milk accelerates resolution of cow's milk allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 128: 125-131
- 5 Kleine-Tebbe J, Waßmann-Otto A, Mönnikes H. Nahrungsmittelallergien und andere -unverträglichkeiten. Bedeutung, Begriffe und Begrenzung. *Bundesgesundheitsblatt* 2016; 59: 705-722
- 6 Lemon-Mulè H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122: 977-983
- 7 Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 130: 473-480
- 8 Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 62-75
- 9 Roehr CC, Edenharter G, Reimann S et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1534-41
- 10 Schäfer C. Ernährungstherapie bei pollenassoziierten Kreuzallergien. In: Reese I, Schäfer C: Ernährungstherapie in der Allergologie. München – Orlando (Dustri) 2011: 39-50
- 11 Schäfer T. Epidemiologie der Nahrungsmittelallergie in Europa. *Hautarzt* 2008; 60: 4-9
- 12 Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo J Int* 2015; 24: 256-293
- 13 Worm M, Scherer K, Köhli-Wiesner A et al. Nahrungsmittelallergien und Kofaktoren – Daten aus dem Anaphylaxie-Register. *Allergologie* 2011; 34: 329-337
- 14 Zuberbier T, Edenharter G, Worm M et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004; 59: 338-45

## TOPIC

# Karenz und Toleranz – ein Balanceakt bei Nahrungsmittelallergien

Imke Reese, München

*Nahrungsmittelallergien lassen sich nur symptomatisch behandeln. Insofern ist die Allergenkenz immer noch die einzig wirksame Therapie [16]. Um beschwerdefrei leben zu können, müssen Betroffene und ihr Umfeld lernen, den relevanten Auslöser zu erkennen und konsequent zu meiden. Allerdings sollte die Meidung nicht umfangreicher sein als unbedingt nötig. Die Abwägung, wie weit Meidung gehen sollte und wo keine erforderlich ist, gleicht oftmals einem Balanceakt. Da es trotz angestrebter Allergenkenz aber immer wieder zu einer unbeabsichtigten Aufnahme kommen kann, gilt es zusätzlich, stets für den Notfall gewappnet zu sein. Die Teilnahme an einer Anaphylaxie-Schulung ist neben der Ernährungstherapie unbedingt anzuraten. Therapien zur Heilung sind bislang nur experimentell untersucht und noch nicht reif für die tägliche Praxis. Die Autoren eines aktuellen systematischen Reviews zur oralen Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergien bewerten die Datenlage wie folgt: Eine orale Immuntherapie könne zwar wirksam hinsichtlich der Anhebung der Reaktionsschwelle sein, gehe aber mit einem erhöhten Risiko für lokale und systemische Reaktionen einher [10].*

## Meidung ist nicht alles

Die ernährungstherapeutische Beratung wird oftmals nur als Maßnahme zur sicheren Meidung des relevanten Auslösers gesehen. Dabei geht es im Rahmen der Ernährungstherapie um weit mehr als um eine „Karenzberatung“ (Abb.). Nach neueren Erkenntnissen ist eine pauschale 100%ige Meidung des relevanten Nahrungsmittels auch gar nicht unbedingt sinnvoll (s. unten: Zubereitungsformen beachten!), vielmehr sollte die individuelle Verträglichkeit des Patienten beachtet werden. Diese kann, insbesondere bei älteren Kindern und Jugendlichen, auch durch sogenannte Augmentationsfaktoren beeinflusst werden. Eine Abbildung dazu finden Sie im Topic zur Ernährungsanamnese in diesem Heft (Abb. 3, S. 27).

Außerdem muss bei jeder Diät sichergestellt werden, dass der Bedarf aller Nährstoffe ausreichend gedeckt wird. Je einschneidender die Eliminationsdiät ist, desto größer wird das Risiko einer Fehl- oder Mangelernährung. Besonders wenn Nahrungsmittel gemieden werden, die maßgeblich zur Versorgung bestimmter



Nährstoffe beitragen, müssen Alternativen für diese Nährstoffe gefunden werden. Das klassische Beispiel ist die Kuhmilchallergie, bei der eine bedarfsdeckende Kalziumversorgung auch dann überprüft werden muss, wenn eine therapeutische Säuglingsformel gegeben wird [13]. Zu guter Letzt darf auch die Lebensqualität nicht aus dem Blick verloren werden. Je besser die Hilfe zu einem effektiven

Alltagsmanagement ist, desto höher wird die empfundene Lebensqualität.

## Allergie oder Toleranz?

Bevor die therapeutische Ernährungsberatung beginnt, muss sichergestellt werden, dass die Diagnose fundiert ist und nicht ausschließlich auf einer (zufällig festgestellten) Sensibilisierung beruht.

Hier spielen **Anamnese** und ggf. ein **Ernährungs- und Symptom-Tagebuch** eine entscheidende Rolle. Der (regelmäßige) Verzehr eines Nahrungsmittels, das im Haut- oder Bluttest eine Sensibilisierung zeigt, spricht gegen eine Allergie. Leider werden immer wieder aufgrund von positiven Testbefunden Diätempfehlungen ausgesprochen, obwohl es sich um stumme Sensibilisierungen handelt. Dies kann nicht nur die Lebensqualität maßgeblich beeinflussen, sondern auch schwerwiegende Folgen haben. Wird ein vertragenes Nahrungsmittel aufgrund einer festgestellten Sensibilisierung gemieden, kann dies dazu führen, dass die Toleranz verloren geht und eine manifeste Allergie entsteht [4]. Da es eine solche Situation zu vermeiden gilt, ist es Voraussetzung für eine Ernährungstherapie die Frage zu überprüfen, ob das verdächtige Lebensmittel verzehrt wird und wenn ja, ob es reproduzierbar die gleichen Symptome hervorruft.

## Meidung ja – aber richtig!

Umfassende und regelmäßig aktualisierte Diätvorschläge für die wichtigsten Nahrungsmittelallergien und verschiedene Kombinationen sind in dem Ringbuch „Diätetik in der Allergologie“ enthalten [14], das zum Herbst 2017 in der fünften Auflage erscheinen wird. Auf der Basis dieser Diätvorschläge sollte die ernährungstherapeutische Beratung erfolgen, eine individuelle Anpassung der Diäten ist erwünscht.

Die Aufklärung zur Identifizierung und Meidung des relevanten Auslösers ist ohne Thematisierung der **Allergenkennzeichnung** gemäß Lebensmittelinformationsverordnung (LMIV) nicht denkbar. Die wichtigsten Auslöser von Allergien und daraus hergestellte Erzeugnisse müssen als Zutaten von verpackten und nicht vorverpackten (lose verkauften) Lebensmitteln vollständig deklariert werden (➔ s. **Pädiatrische Allergologie 3-2015**). Unbeabsich-

tigte Allergeneinträge fallen dagegen nicht unter die Allergenkennzeichnung. Trotzdem erfolgt häufig von Herstellerseite aus ein „Warnhinweis“ auf mögliche unbeabsichtigte Allergeneinträge, dessen Relevanz für die Kaufentscheidung mit dem Betroffenen und dessen Umfeld besprochen werden muss. Vor allem, wenn das Risiko einer Allergenkontamination durch kleine Stückchen besteht, kann trotz effizienten Allergenmanagements seitens des Herstellers keine 100%ige Sicherheit gewährleistet werden [12]. Folglich kann der Warnhinweis auf Haselnuss oder Erdnuss in Keksen eher auf eine relevante Allergenmenge hinweisen (nämlich in Form von Stückchen) als der Warnhinweis auf Milch, die aufgrund ihrer homogenen Verteilung im Endprodukt gut nachweisbar wäre und daher besser vermieden werden kann.

Problematisch ist allerdings, dass selten auf eine bestimmte Nuss hingewiesen wird, sondern meist auf Schalenfrüchte insgesamt. Dies verstärkt bei Betroffenen und deren Umfeld die ohnehin weit verbreitete, aber falsche Einschätzung, dass z. B. bei einer Haselnussallergie grundsätzlich alle Schalenfrüchte gemieden werden müssen [1]. Auch Erdnussallergiker meiden häufig aus Vorsicht auch Schalen- und Hülsenfrüchte, obwohl nur ein Teil der Betroffenen auch allergisch auf bestimmte Schalenfrüchte reagiert und nur wenige andere Hülsenfrüchte nicht vertragen [2].

## Zubereitungsformen beachten!

Seit etlichen Jahren ist bekannt, dass Kuhmilch und Hühnerei in verbackener Form (Muffins) frühzeitig vertragen wer-

den, selbst wenn Sensibilisierungen gegen die hitzestabilen Allergene beider Nahrungsmittel vorliegen [6, 9]. Da die Einführung ei- oder milchhaltiger Muffins in den Speiseplan aber nicht bei jedem kleinen Ei- oder Milchallergiker ohne Symptome verläuft, sollte die Erstgabe unter Arztaufsicht erfolgen. Verläuft diese reaktionslos, kann nicht nur das Speisenangebot ausgeweitet werden, sondern die empfundene Sicherheit und damit die Lebensqualität steigen. Vor allem bei Fremdbetreuung der (Klein-) Kinder geht die Verträglichkeit von verbackenem Ei oder verbackener Milch mit einem Gewinn an Sicherheit einher. Dass dem Allergiker in der Krippe oder im Kindergarten tatsächlich ein Spiegelei bzw. ein Joghurt vorgesetzt wird, ist unwahrscheinlich, dass aber die Zutatenliste einer Kekspackung nicht immer ausreichend kontrolliert wird, ist durchaus denkbar (wenn auch nicht gewünscht!). Vor solchen Fehlern wäre das Kind bei einer Verträglichkeit der verbackenen Form geschützt. Darüber hinaus hat die regelmäßige Gabe solcher Muffins offenbar einen positiven Einfluss auf die natürliche Toleranzentwicklung [5, 11]. Aktuelle Daten aus Italien weisen darauf hin, dass sogar weitere Zubereitungsarten von vielen Milch- und Ei-allergikern toleriert werden [7, 8].

## Meidung – ein Balanceakt zwischen zu viel und zu wenig

Die konkreten Meidungsempfehlungen richten sich zuallererst nach der Krankengeschichte: Je heftiger die Reaktionen in der Vergangenheit waren und je höher das Risiko für eine Anaphylaxie zukünftig ist, desto umfangreicher gestalten sich die Karenzmaßnahmen und desto sorgsamer müssen die Risiken einer ungewollten Exposition abgewogen werden. Oftmals werden vertraute Umgebungen als risikoloser empfunden als neue Situationen, obwohl die meisten Zwischenfälle



sich im familiären Umfeld ereignen [15]. Andererseits ist auch bei einer hochgradigen Allergie, z. B. auf Erdnuss, eine präventive Meidung, z. B. aller Nüsse (ohne dass tatsächlich eine Allergie auf diese vorliegt) nicht sinnvoll und kann die Toleranzerhaltung beeinträchtigen [2].

Die individuellen Empfehlungen sollten eng an der Ernährungsanamnese und ggf. einem Ernährungs- und Symptom-Tagebuch angepasst sein. Bevor ein Nahrungsmittel endgültig vom Speiseplan gestrichen wird, muss sicher sein, dass der Verzehr tatsächlich zu Reaktionen führt. Ist dies aus der Anamnese nicht zu ermitteln, kann mithilfe eines Ernährungs- und Symptom-Tagebuchs geprüft werden, ob das verdächtige Nahrungsmittel offensichtlich oder „versteckt“ – für den Betroffenen nicht realisiertes Vorkommen – verzehrt wird. Darüber hinaus liefert ein Ernährungs- und Symptom-Tagebuch eine perfekte Grundlage, um die Ernährungstherapie individuell zu gestalten, da einerseits Essgewohnheiten und Vorlieben leicht ersichtlich sind, andererseits das Risiko einer Fehl- oder Mangelernährung besser abgeschätzt werden kann.

Werden bestimmte Nahrungsmittel, z. B. aufgrund eines Allergietests, bereits für längere Zeit gemieden, obwohl sie vor dem Test problemlos toleriert wurden, ist davon abzuraten, diese leichtfertig wieder in den Speiseplan einzuführen. In einem solchen Fall sollten Arzt und Ernährungsfachkraft gemeinsam das Prozedere für die Wiedereinführung festlegen. Je länger das Nahrungsmittel gemieden wurde, desto eher empfiehlt sich eine gezielte Exposition unter Arztaufsicht.

## Informationen

Eine Ernährungstherapie bei bestehender Nahrungsmittelallergie ist so kom-

plex und vielschichtig, dass es sinnvoll ist, mit einer allergologisch versierten Ernährungsfachkraft zu kooperieren. Der **Deutsche Allergie- und Asthmabund** ([↗ www.daab.de](http://www.daab.de)) hat ein deutschlandweites Netzwerk an gut fortgebildeten Ernährungsfachkräften aufgebaut, so dass sich über diesen Kontakt leicht eine erfahrene Ernährungsfachkraft erreichen lässt. Darüber hinaus gibt es noch das Netzwerk „**Diätetik in der Allergologie**“ ([↗ www.ak-dida.de](http://www.ak-dida.de)), über dessen Webseite sich auch Kontaktadressen finden lassen.

## Fazit

Um den Balanceakt zwischen zu viel und zu wenig Meidung optimal meistern zu können, sind ein fundiertes Fachwissen, viel Erfahrung und eine gute Einschätzung der Compliance des Gegenübers notwendig. Sowohl die Beratungsstrategie „lieber zu streng als zu sorglos“ als auch der leichtfertige Umgang mit dem Thema Nahrungsmittelallergie können massive Konsequenzen für den Betroffenen haben. Ideal für eine individuelle patientengerechte Betreuung ist eine enge Kooperation zwischen Arzt und Ernährungsfachkraft. Schulungsmaßnahmen wie die Anaphylaxie-Schulung können darüber hinaus dazu beitragen, das Alltagsmanagement des Betroffenen und dessen Umfeldes entscheidend zu verbessern.

### Dr. Imke Reese

Ernährungsberatung und -therapie Schwerpunkt Allergologie  
Ansprengerstr. 19 | 80803 München  
[reese@ernaehrung-allergologie.de](mailto:reese@ernaehrung-allergologie.de)  
[↗ www.ernaehrung-allergologie.de](http://www.ernaehrung-allergologie.de)

### Interessenkonflikt:

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Couch C, Franxman T, Greenhawt M. Characteristics of tree nut challenges in tree nut allergic and tree nut sensitized individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(5): 591-596.e3
- Cousin M, Verdun S, Seynave M et al. Phenotypical characterization of peanut allergic children with differences in cross-allergy to tree nuts and other legumes. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(3): 245-250
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 803-813
- Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61(3): 370-374
- Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(1): 125-131 e122
- Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(5): 977-983 e971
- Miceli Sopo S, Greco M, Cuomo B et al. Matrix effect on baked egg tolerance in children with IgE-mediated hen's egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(5): 465-70
- Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S et al. Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44(6): 517-523
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2): 342-347, e341-342.
- Nurmatov U, Dharmi S, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72(8): 1133-1147
- Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 485-491.
- Reese I, Holzhauser T, Schnadt S et al. Allergen and allergy risk assessment, allergen management, and gaps in the European Food Information Regulation (FIR). *Allergo Journal International* 2015; 24(6): 180-184
- Reese I, Schäfer C. Einsatz von therapeutischen Spezialnahrungen im Säuglingsalter – Bedarfsdeckung unter veränderten Voraussetzungen. *Allergologie* 2013; 36(11): 502-509
- Reese I, Schäfer C, Werfel T, Worm M. Diätetik in der Allergologie. München-Deisenhofen, Dustri-Verlag Karl Feistle 2013
- Stensgaard A, DunnGalvin A, Nielsen D, Munch M, Bindslev-Jensen C. Green, Yellow, and Red risk perception in everyday life – a communication tool. *Allergy* 2017; 72(7): 1114-1122.
- Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. S2 Leitlinie Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo Journal International* 2015; 24(7): 256-293

## JOURNAL CLUB

# Kuhmilchallergie: Hydrolysiertes Casein plus LGG schützt vor weiteren Atopien

Susanne Meinrenken, Bremen und Lars Lange, Bonn

**Forschungsansatz:** Nahrungsmittelallergien bei Kindern sind in den letzten 2 Jahrzehnten häufiger geworden als früher, verlaufen klinisch oft schwerwiegender und persistieren bei mehr Kindern in höherem Alter, wie aktuelle Studien zeigen. Betroffene Kinder erkranken im Vergleich 2- bis 4-mal häufiger im weiteren Verlauf zusätzlich an Asthma bronchiale, anderen respiratorischen Allergien und Atopischem Ekzem. Dies macht es neben den steigenden Kosten durch die Nahrungsmittelallergie selbst umso wichtiger, nach geeigneten Präventionsmaßnahmen zu suchen. Bei Kleinkindern ist mit einer Prävalenz von 2–3% die Kuhmilchallergie unter den Nahrungsmittelallergien besonders häufig. Berni Canani und Kollegen aus Italien konzentrierten sich in ihrer Studie daher auf dieses Krankheitsbild; sie hatten bereits zeigen können, dass betroffene Kinder nach der Gabe von intensiv hydrolysiertem Casein (EHCF) ergänzt mit dem Probiotikum *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) signifikant häufiger einer Toleranz gegenüber Kuhmilch entwickeln als unter Einnahme anderer Formulanahrungen und ohne LGG.

**Methodik.** Nun prüften die Autoren in einer randomisiert kontrollierten Studie, ob diese Kombination auch vor der Entwicklung weiterer Atopien bei bestehender Kuhmilchallergie schützen kann. Zunächst wurden Kinder im ersten Lebensjahr mit vermuteter IgE-vermittelter Kuhmilchallergie rekrutiert. Die Autoren schlossen Kinder aus, die eine anaphylaktische Reaktion nach Kuhmilchprotein

gezeigt hatten oder an durch Kuhmilchprotein induzierter Enterokolitis, nicht mit Kuhmilch assoziiertem Atopischem Ekzem, anderen Nahrungsmittel- oder sonstigen Allergien, Zöliakie, eosinophilen Magendarmkrankheiten oder schweren anderen Krankheiten (etwa Malignome, Immundefekte, Zystische Fibrose) litten. Auch Kinder, die bis zu 4 Wochen vor Studienbeginn Prä- oder Probiotika eingenommen hatten, konnten nicht an der Studie teilnehmen.

Nach Durchführung von Haut-Prick-Tests und Nahrungsmittelprovokation wurden schließlich nur die 220 Kinder, darunter 147 Jungen, mit nachgewiesener Kuhmilchallergie 1:1 randomisiert. Sie erhielten jeweils 36 Monate lang EHCF plus LGG oder nur EHCF (beides von Mead Johnson Nutrition). Demografische Daten, Angaben zu Risikofaktoren in Bezug auf Geschwister, Eltern, Raucherstatus, Haustiere etc. wurden erhoben. Die Eltern erhielten genaue Informationen zur Ernährung ihrer Kinder und Rezepte für die entsprechenden Formulanahrungen, die sie dann selbst besorgten. Ernährungsberater machten Hausbesuche und die Eltern führten Tagebuch über die verabreichten Mengen der Nahrung. Als compliant galten diejenigen Kinder, die 80% der verschriebenen Mengen zu sich genommen hatten.

Nach 12, 24 und 36 Monaten wurden die Eltern in Bezug auf allergische Symptome und andere Auffälligkeiten interviewt, alle Kinder körperlich untersucht

und die Ärzte nahmen Haut-Prick-Tests sowie Kuhmilch-Provokationen vor. Als primären Endpunkt definierten die Autoren das Auftreten von mindestens einer weiteren allergischen Erkrankung: Atopisches Ekzem, Urtikaria, Asthma bronchiale oder allergische Rhinokonjunktivitis. Die Entwicklung einer Toleranz, also die im Verlauf ausbleibende Reaktion in der verblindeten Nahrungsmittelprovokation, galt als sekundärer Endpunkt.

**Studienergebnisse.** Die Kinder waren zu Studienbeginn im Median 5 (3–8) Monate alt. Alle Kinder waren adhärent und vertrugen die Formulanahrungen gut, 27 Kinder schieden im Verlauf für die Auswertung der Ergebnisse aus (15 in der EHCF-Gruppe und 12 in der anderen Gruppe). Über den Gesamtzeitraum der 36 Monate ergab sich in Bezug auf eine zusätzliche Atopie statistisch eine absolute Risikoreduktion von –0,23 (95% CI: –0,36 bis –0,10;  $p < 0,001$ ) zugunsten der Kinder, die EHCF plus LGG getrunken hatten. Zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt nach 12, 24 und 36 Monaten ergaben sich in Bezug auf eine erworbene Kuhmilchtoleranz absolute Risikodifferenzen von 0,20 (95% CI: 0,05–0,35;  $p < 0,01$ ), 0,24 (95% CI: 0,08–0,41;  $p < 0,01$ ) bzw. 0,27 (95% CI: 0,11–0,43;  $P < 0,001$ ) zwischen den beiden Gruppen. In einer weiteren Analyse berücksichtigten die Autoren fiktive Daten der 27 fehlenden Kinder: Selbst wenn sie für alle diejenigen unter EHCF plus LGG die ungünstigsten Endpunkte annahmen und für alle unter EHCF sehr positive Endpunkte (also



ein worst case scenario) blieb der Vorteil der mit LGG kombinierten Formelnahrung statistisch noch erhalten.

**Schlussfolgerung der Autoren:** EHCF ergänzt mit LGG kann Kinder mit Kuhmilchallergie effektiv davor schützen, weitere atopische Erkrankungen zu entwickeln, schreiben die Autoren. Laut ihrer Daten ist die Behandlung von 4 Kindern nötig, um eine weitere Atopie zu verhindern. Offenbar verstärkt also LGG den bereits in der GINI-Studie gezeigten protektiven Effekt des EHCF. Außerdem förderte die Kombination von EHCF plus LGG die Entwicklung einer Kuhmilchtoleranz noch bis zum Studienende und kein Kind zeigte unerwünschte Wirkungen nach Einnahme der Formula (dies führen die Autoren auf ihre strengen Ausschlusskriterien zurück). Diese Ergebnisse unterstützen laut Ansicht der Italiener die Hypothese, dass für die Entwicklung einer Allergie die Entwicklung des Mikrobiom im Darm im ersten Lebensjahr eine entscheidende Rolle spielt. Die Autoren hypothesieren, dass LGG hier möglicherweise die Bakterienstämme fördern kann, die Butyrat produzieren. Für Butyrat sind allergiehemmende Einflüsse u. a. durch Beeinflussung der Histondeacetylase und dadurch die Methylierungsmuster im Sinne epigenetischer Veränderungen beobachtet worden.

Ob EHCF plus LGG auch vor einer bestimmten weiteren Atopie im Sinne weiterer Sensibilisierungen schützen kann, müssen weitere Studien zeigen, schlagen die Autoren vor. Auch die genauere Erforschung der Mechanismen dieses protektiven Effekts gelte es noch zu untersuchen.

Quelle: Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(6): 1906



#### Kommentar von Lars Lange:

Probiotika sind in der Säuglingsernährung mittlerweile allgegenwärtig. Viele Nahrungen werden mit Probiotika angereichert in dem Glauben, dass dies vorteilhaft für das Kind sei. Bisher fehlen aber überzeugende Daten dazu, dass diese einen Nutzen haben. Initiale Interventionsstudien, die einen Vorteil in der Therapie von Mutter und Kind durch die Gabe von Probiotika sahen, konnten in weiteren, ganz vergleichbaren Studien nicht reproduziert werden.

Auf der anderen Seite wird das Mikrobiom immer mehr als entscheidender Faktor für die Entwicklung von Allergien erkannt. So ist der Geburtsmodus ein wichtiger Einflussfaktor. Kinder, die per Sectio geboren wurden, haben ein höheres Risiko für atopische Erkrankungen als Kinder die vaginal entbunden wurden – vermutlich aufgrund einer anderen Darmflora. Diese Darmflora wird über die Vaginalflora der Mutter akquiriert.

Insofern ist es zu begrüßen, dass weitere Studien die Effekte von Probiotika untersuchen und zeigen können, dass eine Intervention mit *Lactobacillus* GG einen klinischen Effekt hat. Der beschriebene Effekt von 4 Patienten, die behandelt werden müssen, um eine atopische Erkrankung zu verhindern, wäre sicher bedeutsam. Wichtig ist, dass die beobachteten Wirkungen abhängig sind vom eingesetzten Bakterienstamm. Es wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass LGG Einflüsse auf die Ausprägung der Immunantwort hat. Ob dies auch für andere Probiotika gilt, wird derzeit noch in einigen weiteren Studien untersucht.

Dr. med. Lars Lange

St.-Marien-Hospital  
Robert-Koch-Straße 1 | 53115 Bonn  
[lars.lange@marien-hospital-bonn.de](mailto:lars.lange@marien-hospital-bonn.de)

Dr. med. Susanne Meinrenken

Bremen  
[susanne.meinrenken@sprachzeug.de](mailto:susanne.meinrenken@sprachzeug.de)

IN EIGENER SACHE – VERLEIHUNG DER PREISE DER GPA

# Die Preise der GPA 2017

*Auf dem diesjährigen 12. Deutschen Allergiekongress in Wiesbaden hatte die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin erneut drei Preise zu vergeben: den zusammen mit dem Nestlé Nutrition Institute gestifteten Förderpreis Pädiatrische Allergologie, dieses Jahr zum dritten Mal die Lucie Adelsberger Medaille sowie den Preis „Die Welle“ der GPA. Auf den folgenden Seiten finden Sie die Beschreibung der Forschungsarbeit, für die der Förderpreis gewonnen wurde, sowie Grußworte und die jeweilige Laudatio an die Preisträger für deren Verdienste.*

## Förderpreis Pädiatrische Allergologie an Dr. med. Mareike Price

Den zusammen mit dem Nestlé Nutrition Institute gestifteten Förderpreis Pädiatrische Allergologie der GPA erhielt in diesem Jahr Mareike Price, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, für die Durchführung einer Arbeit zum Thema: „Einfluss von IgE auf BAFF/APRIL-Spiegel und das periphere B-Zellen-Kompartiment bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis“. Die Preisträgerin hatte sich mit der folgenden Beschreibung ihres Projekts für den Preis beworben:

### Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie „Einfluss von IgE auf BAFF/APRIL-Spiegel und das periphere B-Zellen Kompartiment bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis“ soll das Zusammenspiel von IgE und der Zusammensetzung des peripheren B-Zellen-Kompartiments sowie seinen regulatorischen Zytokinen BAFF und APRIL bei der atopischen Dermatitis untersucht werden.

Die beschriebene Studie ist Teil eines größer angelegten Projekts, in dem wir die Rolle von B-Zellen bei Patienten mit verschiedenen atopischen Erkrankungen mit und ohne Erhöhung des Serum-IgE-Spiegels untersuchen. Dazu

zählen das Atopische Ekzem und ABPA, im Weiteren auch die Gruppe des kindlichen Asthma (atopisch – nicht atopisch, multifaktoriell) sowie frühkindliche „Wheezer“.

### Hypothese

B-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Allergie und Atopie. Sie produzieren antigenspezifisches IgE, können aber auch als antigenpräsentierende Zellen arbeiten und Zytokine produzieren. Die Zytokine B cell activating factor of the TNF family (BAFF) und a proliferation-inducing ligand (APRIL)

haben einen wesentlichen Einfluss auf die Regulation des B-Zell-Haushalts sowie das Überleben der B-Zellen.

Vorangehende Studienergebnisse legen die Vermutung nahe, dass BAFF und APRIL – möglicherweise hochreguliert durch erhöhte Spiegel von IgE und vermehrte Stimulation von dendritischen Zellen oder Basophilen – zu einer veränderten Zusammensetzung der peripheren B-Zell-Subpopulationen führen und damit eine veränderte Immunantwort des menschlichen Organismus bewirken. Neben Autoimmunerkrankungen wurden erhöhte Spiegel von BAFF eben-



Der Förderpreis Pädiatrische Allergologie ging an Dr. med. Mareike Price; übergeben von Dr. Mike Poßner (Medizinischer Direktor Europa, Nestlé Nutrition Institute), Dr. med. Hagen Ott und Prof. Dr. med. Christian Vogelberg.

falls bei Patienten mit allergischen Erkrankungen gemessen. Wir stellen die Hypothese auf, dass erhöht gemessene Werte von IgE durch eine Hochregulierung von BAFF und APRIL zu einer Veränderung der Zusammensetzung der peripheren B-Zell-Subpopulationen führen und damit eine veränderte Immunantwort des menschlichen Organismus bewirken.

### Projektziele

Das Ziel der Studie ist ein besseres Verständnis der immunologischen Regelmechanismen beim Wechselspiel von IgE und der Ausdifferenzierung der B-Zellen bei atopischer Dermatitis, die wie andere atopische Erkrankungen mit einem erhöhten Serum-IgE einhergehen kann. Die Ergebnisse könnten in der Zukunft zu neuen Erkenntnissen und damit Therapieansätzen im Rahmen von atopischen Erkrankungen führen.

Dabei werden 5 Teilziele verfolgt:

1. Bestimmung von BAFF und APRIL (wichtig für das Überleben von B-Zellen in der Peripherie)
2. Untersuchung der Zusammensetzung der B-Zell-Subpopulationen im peripheren Blut
3. Bestimmung der T-Zellen-Subpopulationen im peripheren Blut
4. Bestimmung des spezifischen IgE
5. Molekulargenetische Analyse des Filaggrin-Gens

Das allergische Sensibilisierungsmuster i. S. wird als spezifisches IgE bestimmt. Das Filaggrin-Gen gilt als Risikofaktor für eine Barrierestörung und die allergenspezifische Sensibilisierung bei Atopischer Dermatitis.

### Stand des Wissens

Es gibt keinen Zweifel an der wesentlichen Rolle von T-Zellen in der Pathoge-

nese von Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie dem Atopischen Ekzem. In zahlreichen Studien wurden verschiedene Aspekte ihrer Mitwirkung im Detail analysiert. Zudem liegt ein beträchtliches Wissen über die Mitwirkung von Neutrophilen, Eosinophilen, Mastzellen und dendritischen Zellen in der Pathogenese des Atopischen Ekzems vor. Im Gegensatz dazu ist die Rolle der B-Zellen bei dieser Erkrankung nur wenig verstanden.

Die am besten verstandene Rolle der B-Zellen liegt in der Produktion von Immunglobulinen. Sie sind damit die Quelle von IgE. IgE kann die Entwicklung allergischer Erkrankungen anstoßen. Es konnte in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass die therapeutische Reduktion von IgE-Werten eine effektive Behandlung schweren Asthmas darstellt [1]. Zusätzlich können B-Zellen jedoch auch als antigenpräsentierende Zellen fungieren und eine Vielzahl unterschiedlicher Zytokine produzieren [2].

Es ist festzuhalten, dass sich die Funktion der B-Zelle im Rahmen ihrer Reifung ändert. Die Entwicklung von B-Zellen verläuft im Knochenmark über die Vorstufen der pro- zu den prä- und den unreifen B-Zellen. Unreife B-Zellen wandern als transitionale B-Zellen zur Milz und reifen weiter zu Marginalzonen- oder follikulären B-Zellen. Bei Kontakt mit einem Antigen treten follikuläre, reife B-Zellen in die Keimzentrumsreaktion ein, wo sie Hilfe von T-Zellen erhalten. Es resultiert die Differenzierung in Plasmazellen, die hochaffine klassengewechselte Antikörper sezernieren, oder alternativ in langlebige Gedächtnis-B-Zellen. Erst vor kurzem wurden B-Zellen mit regulatorischen Fähigkeiten charakterisiert, sowohl beim Menschen [3] als auch bei der Maus [4]. B-Zellen mit einer re-

gulatorischen Funktion sind darüber definiert, dass sie die Fähigkeit haben, große Mengen von Interleukin-10 (IL-10), aber auch transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) zu produzieren. Basierend auf ihrer Funktion wurde diese Subpopulation „regulatorische B-Zellen“ [5] oder B10-B-Zellen [6] genannt. Studien weisen darauf hin, dass die regulatorische Funktion in der Entwicklung von Asthma bronchiale wichtig ist [7], jedoch sind weitere Untersuchungen nötig, um diese Mechanismen besser zu verstehen. Weiterhin sind andere Aspekte der Funktion der B-Zellen in der Entstehung asthmatischer Lungenerkrankungen oder der atopischen Dermatitis bisher nicht erforscht.

BAFF ist der wichtigste B-Zell-Überlebensfaktor im peripheren Blut. APRIL gehört ebenfalls zur TNF-Familie und besitzt eine ähnliche Wirkung wie BAFF. Diese Zytokine binden zum Teil an die gleichen Rezeptoren aus der TNF-Superfamilie, die vorwiegend auf B-Zellen exprimiert werden, an BAFF-Rezeptor (BAFFR), B-cell maturation antigen (BCMA) und transmembrane activator calcium-modulator and cyclophilin ligand CAML interactor (TACI).

Fehlt BAFF (wie z. B. bei BAFF KO-Mäusen), kommt es zu einem Stopp der B-Zell-Entwicklung im transitionalen Stadium. Eine Ausreifung zu reifen und damit funktionellen B-Zellen erfolgt somit nicht. Erhöhte BAFF-Spiegel (wie z. B. bei BAFF transgenen Mäusen, Sjögren-Syndrom, systemischem Lupus erythematoses [SLE]) führen zu einer Zunahme der B-Zellen und der Entwicklung von Autoimmunität.

Erhöhte BAFF-Werte sind mit der Entwicklung von Autoimmunität, v.a. dem Sjögren-Syndrom und SLE assoziiert. Die Inhibition von BAFF durch den mo-

noklonalen Antikörper Belimumab ist zur Behandlung von SLE zugelassen. Neben Autoimmunerkrankungen wurden erhöhte BAFF-Spiegel ebenfalls bei allergischen Erkrankungen gemessen.

In einer Studie zum Hyper-IgE-Syndrom, einem seltenen Immundefekt mit exzessiv erhöhtem Gesamt-IgE im Serum, wurden unerwarteter Weise erhöhte BAFF-Spiegel im Plasma der Patienten gefunden [5]. Dies scheint jedoch nicht spezifisch für das Hyper-IgE-Syndrom zu sein, da auch andere Studien Hinweise erbracht haben, dass BAFF sowie APRIL bei Asthma bronchiale und anderen atopischen Erkrankungen erhöht bzw. dysreguliert sind [1-4].

Bei den Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Asthma bronchiale oder atopischer Dermatitis zeigt das Immunsystem eine verstärkte, polarisierte Immunantwort gegen an sich harmlose Umweltstoffe, die dadurch zu Allergenen werden. Charakteristisch für atopische Erkrankungen sind erhöht gemessene IgE-Werte, wobei die Höhe des IgE-Werts nicht notwendigerweise mit der Symptomschwere des jeweiligen Krankheitsbildes korreliert.

Die bisherigen Studienergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Regulationsfaktoren BAFF und APRIL – möglicherweise hochreguliert durch erhöhte Spiegel von IgE und vermehrte Stimulation von dendritischen Zellen oder Basophilen – zu einer veränderten Zusammensetzung der peripheren B-Zell-Subpopulationen führen und damit eine dysregulierte Immunantwort bewirken. Wir stellen daher die Hypothese auf, dass erhöhte IgE-Spiegel über eine vermehrte BAFF-Produktion zu einer Veränderung der Komposition des B-Zellen-Kompartiments führen können.

Studien, die bisher zu diesem Thema durchgeführt wurden, haben kleine Probandenzahlen, wurden bis auf einige Ausnahmen überwiegend an erwachsenen Patienten durchgeführt und untersuchen nicht alle der oben erwähnten Parameter.

## Eigene Vorarbeiten

Nach der Rückkehr an die Medizinische Hochschule Hannover nach 5-jähriger Auslandstätigkeit plante ich zusammen mit PD Dr. med. A. Meyer-Bahlburg die Studie zur Untersuchung des Einflusses von IgE auf BAFF/APRIL-Spiegel und das periphere B-Zell-Kompartiment in Patienten mit erhöhtem IgE und reichte einen Ethikantrag zur Durchführung der Studie ein, der bewilligt vorliegt (2011, 2016). Es erfolgte bereits 2011/12 eine erste Einarbeitung in die geplanten Labormethoden.

Nach der Rückkehr aus der Elternzeit im Jahre 2013 erfolgte die Mitarbeit und Rekrutierung der Patienten laut Studienprotokoll in einem Projekt der Disease Area „Asthma und Allergie“ im Forschungsnetzwerk Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH) des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL).

Für die Jahre 2016–2018 wurde ich vom Präsidium der MHH in das wissenschaftliche Nachwuchsförderprogramm „Clinical Scientist“ aufgenommen. Dieses beinhaltet über den Zeitraum von drei Jahren eine Freistellung von der klinischen Tätigkeit von 6 Monaten im Jahr, um wissenschaftliche Fragestellungen weiter zu verfolgen. Das vorliegende Forschungsprojekt „Einfluss von IgE auf BAFF/APRIL-Spiegel und das periphere B-Zellen Kompartiment bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis“ findet als Kooperationsprojekt mit PD Dr. H. Ott, Pädiatrische Dermatologie und Aller-

gologie des Kinder- und Jugendkrankenhauses Auf der Bult, statt. Die Rekrutierung für die Kohorte von Patienten mit atopischer Dermatitis hat bereits begonnen. Seit März 2017 wurden 26 Patienten mit atopischer Dermatitis rekrutiert. Die Rekrutierung von Gesundheitskontrollen soll in diesem Jahr anlaufen, das Ethikvotum dafür liegt bereits vor.

## Literatur

1. Lanier B, Bridges T, Kulus M et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1210-6
2. Rawlings DJ, Schwartz MA, Jackson SW, Meyer-Bahlburg A. Integration of B cell responses through TLRs and antigen receptors. *Nature Reviews Immunology*. 2012; 12(4): 282-94
3. Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F et al. CD19(+) CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. 2010; 32(1): 129-40
4. Haas KM, Watanabe R, Matsushita T et al. Protective and pathogenic roles for B cells during systemic autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Immunol* 2010; 184(9): 4789-800
5. Yanaba K, Bouaziz JD, Matsushita T, Tsubata T, Tedder TF. The development and function of regulatory B cells expressing IL-10 (B10 cells) requires antigen receptor diversity and TLR signals. *J Immunol*. 2009; 182(12): 7459-72
6. Tedder TF, Matsushita T. Regulatory B cells that produce IL-10: a breath of fresh air in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(5): 1125-7
7. Meyer-Bahlburg A, Renner ED, Rylaarsdam S et al. Heterozygous signal transducer and activator of transcription 3 mutations in hyper-IgE syndrome result in altered B cell maturation. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2): 559-62, 562.e1-2.
8. Jee HM, Kim KW, Hong JY, Sohn MH, Kim KE. Increased serum B cell activating factor level in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35(6): 593-8
9. Kang JS, Yoon YD, Ahn JH et al. B cell activating factor is a novel diagnosis parameter for asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141(2): 181-8
10. Polverino F, Cosio BG, Pons J et al. B Cell-Activating Factor. An Orchestrator of Lymphoid Follicles in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192(6): 695-705.

## Lucie Adelsberger Medaille an Prof. Dr. med. Bodo Niggemann

Laudatio von Dr. med. Frank Friedrichs

Die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin hat in diesem Jahr im Rahmen des Deutschen Allergiekongresses in Wiesbaden zum dritten Mal die Lucie Adelsberger Medaille verliehen. Dieser Ehrenpreis soll an die deutsche, pädiatrische Allergologin Dr. Lucie Adelsberger erinnern. Entsprechend der wissenschaftlichen und beruflichen Ziele der Namensgeberin soll dieser Preis besonders jene Kolleginnen und Kollegen ehren, die sich um die Forschung und Lehre, den Wissenstransfer von der Klinik in die Praxis und die Verbesserung der Situation allergiekranker Kinder und Jugendlicher verdient gemacht haben. Die Lucie Adelsberger Medaille wurde an Prof. Dr. Bodo Niggemann, Berlin, verliehen.

Bodo Niggemann wurde am 9. Juli 1951 in Adelaide, Australien, geboren. Er studierte in Hamburg und Heidelberg Medizin. Nach Erhalt der Approbation und Promotion über das Thema Nierentransplantation bei Kindern wurde Bodo Niggemann 1981 wissenschaftlicher Assistent in der Toxikologie der MHH. 1983 begann er seine

Weiterbildung zum Kinderarzt am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Von 1990–2007 war er leitender Oberarzt an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie an der Charité Berlin. In dieser Zeit folgten die Habilitation und die Ernennung zum Privatdozenten; 2001 die Ernennung zum außerplanmäßigen Professor. In diesen Jahren wurde Bodo Niggemann zum Gesicht der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie in Deutschland, zwei Fächern, die er ohnehin gerne als eines ansieht.

Zwischen 1979 und heute hat Bodo Niggemann gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen 342 wissenschaftliche Veröffentlichungen, 30 Buchbeiträge sowie 6 Bücher verfasst. Die erste Veröffentlichung 1984 hatte den Titel „Erfahrungen mit einem ambulant durchgeführten Sportkurs für asthmakranke Kinder“.

Die vorerst letzte Veröffentlichung in seiner Publikationsliste befasst sich mit therapeutischen Optionen bei Dysfunktionellem Respiratorischem Syndrom (DRS). Er

gründete und leitete mehrere Jahre die wissenschaftliche Arbeitsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), die sich mit der Erforschung dieses Krankheitsbildes befasst.

Von 2007–2012 war er Leiter des Zentrums für pädiatrische Allergologie und Pneumologie an den DRK-Kliniken Berlin Westend. 2013 kehrte er an die Charité zurück. Von Mai 2014 bis Juni 2017 war Bodo Niggemann kommissarischer Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie. Seit dem 1. 7. 2017 ist er im Ruhestand.

Bodo Niggemann war viele Jahre Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft allergologisch tätiger Kinderärzte, der späteren nappa. Seit der Gründung der GPA 1996 gehörte er ihrem Vorstand an. Er ist Associated Editor der Zeitschrift Allergy der EAACI und war in der EAACI zwei Jahrzehnte als Referent auch auf europäischer Ebene aktiv.

In den vielen Jahren seiner wissenschaftlichen Tätigkeit hat Bodo Niggemann die Erfahrungen aus der Ambulanz-Sprechstunde als Anstoß zu wissenschaftlichen Studien gesehen und umgekehrt in allen seinen wissenschaftlichen Aktivitäten nie den Bezug zum Patienten verloren. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte waren die allergologische und pneumologische Diagnostik, die Spezifische Immuntherapie, die Latexallergie, die Komplementärmedizin, die funktionellen Atemstörungen und in der letzten Zeit besonders die Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Jugendlichen.

Er leitete zusammen mit Frau Prof. Dr. Kirsten Beyer die wissenschaftliche



Die Lucie Adelsberger Medaille erhielt Prof. Dr. med. Bodo Niggemann (2. v.l.); übergeben von Prof. Dr. med. Christian Vogelberg, Dr. med. Frank Friedrichs und Dr. med. Hagen Ott.



Laudator Dr. med. F. Friedrichs

Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der GPA. Dieser Schwerpunkt seiner Forschungstätigkeit erinnert an Lucie Adelsberger, die sich ebenfalls intensiv mit den Themen Atopie und Anaphylaxie und insbesondere „alimentären Allergien bei Kindern“ befasst hat.

Es dürfte kaum einen Kinder- und Jugendarzt in Deutschland geben, der nicht wenigstens einmal in einer allergologisch-pneumologischen Fortbildungsveranstaltung mit Bodo Niggemann gewesen ist. In über 50 Hyposensibilisierungskursen sowie unzähligen Kompaktkursen, Workshops, Qualitätszirkeln und nicht zuletzt durch zahllose Vorträge bei

wissenschaftlichen Kongressen hat er wesentlich zur Fort- und Weiterbildung der Kinder- und Jugendärzte in pädiatrischer Allergologie und Pneumologie beigetragen.

Die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Pneumologie dankt Prof. Dr. Bodo Niggemann für 3 Jahrzehnte herausragende Aktivitäten im Bereich der pädiatrischen Allergologie!

Lucie Adelsberger wurde am 12. April 1895 in Nürnberg geboren. Nach dem Abitur im Jahr 1914 studierte sie in Erlangen Medizin. 1925 und 1926 erlangte sie die Facharztspezialisierungen für Innere Medizin und Kinderheilkunde. Gleichzeitig war sie wissenschaftlich tätig und befasste sich vor allem mit den verschiedenen Formen der Überempfindlichkeit beim Menschen. 1925 eröffnete Dr. Lucie Adelsberger eine Praxis in Berlin und arbeitete als Internistin und Kinderärztin mit dem Schwerpunkt allergische Krankheiten. In den folgenden Jahren erschienen zahlreiche wissenschaftliche Publikationen zu allergologischen Themen. Dr. Lucie Adelsberger wurde Mitglied einer neu gegründeten Forschungsgruppe am Robert Koch-Institut und leitete dort zusammen mit Dr. Hans Munter die Beobachtungsstelle für Überempfindlichkeitsreaktionen. Beide wurden aufgrund ihrer jüdischen Abstammung am 31. März 1933 entlassen. Es folgten der Verlust der Approbation sowie der Verlust jeder beruflichen und persönlichen Sicherheit. Am 17. Mai 1943 wurde Dr. Lucie Adelsberger mit dem „38. Osttransport“ von Berlin nach Auschwitz deportiert. Dr. Lucie Adelsberger hat Auschwitz überlebt und konnte schließlich 1947 in die USA einreisen, wo sie bis zu ihrem Tod 1971 als Internistin in einer Klinik und als Kinderallergologin in einer kleinen, eigenen Praxis tätig war.

Quelle: Lucie Adelsberger: Auschwitz. Ein Tatsachenbericht. Hrsg. Eduard Seidler. Bouvier Verlag, 2. Auflage 2005. ISBN 3-416-02986-0

### Lucie Adelsberger Medaille der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.

- § 1 Die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA) vergibt die Lucie Adelsberger Medaille für hervorragende Leistungen im Gebiet der pädiatrischen Allergologie in wissenschaftlicher, ärztlicher und gesellschaftlicher Hinsicht. Entsprechend der wissenschaftlichen und beruflichen Ziele der Namensgeberin des Lucie Adelsberger Preises soll dieser Preis besonders die Kolleginnen und Kollegen ehren, die sich um die Forschung und Lehre, den Wissenstransfer von der Klinik in die Praxis und die Verbesserung der Situation allergiekranker Kinder und Jugendlicher verdient gemacht haben. Der Ehrenpreis soll auch an unsere Kollegin Lucie Adelsberger und ihren beruflichen und privaten Lebensweg, geprägt durch Verfolgung im Dritten Reich, erinnern.
- § 2 Der Preisträger bzw. die Preisträgerin wird gleichzeitig nach Beschluss der Mitgliederversammlung der GPA-Eh-

renmitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.

- § 3 Über die Vergabe der Lucie Adelsberger Medaille entscheidet ein Kuratorium. Mitglieder des Kuratoriums sind der 1. und 2. Vorsitzende der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. sowie jeweils ein Vertreter der vier pädiatrisch-allergologischen Arbeitsgemeinschaften der GPA.
- § 5 Die vom Kuratorium getroffene Entscheidung ist unanfechtbar. Der Rechtsweg bleibt ausgeschlossen.
- § 6 Die Lucie Adelsberger Medaille wird einmal jährlich im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. vergeben.
- § 7 Die Lucie Adelsberger Medaille wird öffentlich bekannt gemacht und der Preisträger durch eine Presseveröffentlichung der Fachpresse.

## „Die Welle“ an Dr. med. Frank Friedrichs

Laudatio von Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, inhaltlich zusammengefasst von Dr. med. Lars Lange

Die GPA vergibt in diesem Jahr ihren Ehrenpreis, die Welle, an Dr. med. Frank Friedrichs.

Die Welle wird von der GPA bereits seit 5 Jahren an Mitglieder vergeben, die in besonderer Weise Einfluss auf die Entwicklung der GPA und die Pädiatrischen Allergologie in Deutschland genommen haben. Die Idee für den Preis geht zurück auf den amerikanischen Psychologen Ervin Yalom, der das Bild geschaffen hat, dass manche Menschen auf andere eine Wirkung haben wie ein Stein, der ins Wasser geworfen wird und dessen konzentrische Wellen die nähere, aber auch die fernere Umgebung in Bewegung bringen.

Dieses Bild beschreibt die Arbeit von Frank Friedrichs sehr treffend. Nicht immer sind die Folgen der Steine, die er ins Wasser geworfen hat, gleichmäßig sanfte Wellen auf einem weiten ruhigen See gewesen. Manchmal sind große Wellenberge entstanden, die Vieles, auf das sie trafen, nachhaltig geprägt haben, manchmal waren und sind es aber auch

nur kleine Erhebungen, die sich aber weit fortpflanzen auf dem ganzen See, und in weitem Umkreis zu sehen sind.

Frank Friedrichs war von Anfang an einer der Konstanten und Antreiber, die die GPA und zuvor schon die WAPPA e.V. gegründet, geformt und weiterentwickelt haben. Er zeichnete sich schon früher und auch heute noch dadurch aus, dass er die berufspolitische Landschaft in der Allergologie und Kinder-Pneumologie wie kein Zweiter überblickt und Visionen entwickelt, welche die Ziele der GPA und der Kinder-Allergologie überhaupt unterstützen. Es gibt ungezählte Beispiele hierfür, wie die Initiative zur Gründung der GPA 1996 mit Ernst Rietschel und Carl-Peter Bauer ([↗ Pädiatrische Allergologie 3/2016](#)). Beginnend mit der Erstellung des Gründungsprotokolls blieb Frank Friedrichs Schriftführer der GPA über mehr als 20 Jahre bis Anfang 2017. Um die Mitglieder der GPA besser und effektiver fort- und weiterzubilden engagierte er sich für die Entstehung der Zeitschrift der GPA, der Pädiatrischen Allergologie in Klinik und

Praxis, und war hier konsequenterweise als Schriftleiter von 1998–2009 tätig.

Früh hat Frank Friedrichs erkannt, dass es für die Weiterentwicklung der Pädiatrischen Allergologie entscheidend ist, sich mit anderen Fachgesellschaften zu vernetzen. Ein wichtiger Schritt, um dies zu erreichen, war die Durchführung gemeinsamer Kongresse mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen, AeDA, und der DGAKI. Im Wesentlichen auf seine Initiative hin fand der erste gemeinsame Deutsche Allergiekongress 2004 in Aachen statt.

In der Erkenntnis, dass sich die Herausforderungen an eine Gesellschaft wie die GPA ändern und dass es dringend notwendig ist, sich modernen Medien zu öffnen und den sich verändernden Mitgliedern anzupassen, startete er in der GPA die AGENDA 2020 – eine Initiative, die die GPA in vielen Bereichen verändert und weiterentwickelt und dem elektronischen Zeitalter geöffnet hat. In dieser Zeit entstanden das eJournal und der eNewsletter, die in den letzten Jahren zu modernen und flexiblen Informationsquellen für unsere Mitglieder wurden.

Nach seinem Ausscheiden als Schriftführer hat Frank Friedrichs auf Bitten des Vorstandes eingewilligt, eine neue Aufgabe anzunehmen und als Leiter einer Arbeitsgruppe Berufspolitik weiter für die Belange der Allergologie auf diesem so komplexen Gebiet zu kämpfen. Kein anderer wäre hierfür auch nur annähernd so geeignet wie er!

Neben der GPA hat Frank Friedrichs die BAPP, die Bundesarbeitsgemeinschaft pädiatrischer Pneumologie e.V., gegrün-



Der Preis „Die Welle“ wurde Dr. med. Frank Friedrichs verliehen (3. v.l.); übergeben von Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, Dr. med. Hagen Ott und Prof. Dr. med. Christian Vogelberg.



Laudator Prof. Dr. med. B. Niggemann

det, deren erster Vorsitzender er zurzeit ist. Auch hier wirft er Steine ins Wasser mit dem Ziel, die Kinder-Pneumologen im niedergelassenen Bereich zu stärken.

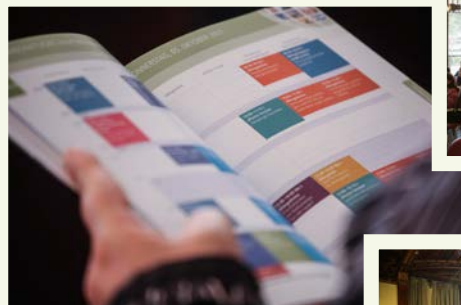
Eigentlich war sein Wunsch, die Aufgabe eines GPA-Historikers zu bekleiden. Auch wenn dieser Posten noch nicht offiziell an ihn vergeben ist, geht er dieser Aufgabe mit großem Enthusiasmus bereits nach, indem er auf vielen Tagungen im Laufe der Abendveranstaltungen große Mengen vor allem junger Zuhörerinnen und Zuhörer mit der Geschichte und Geschichten der GPA bereichert.

Frank Friedrichs ist ein „Kölsche Jung“ und hat in Köln studiert. Seine Ausbil-

dung zur Kinderheilkunde erhielt er an der Uniklinik in Aachen. Er arbeitete dann in Berlin an der Charité als Kinder-Pneumologe und Allergologe bevor er zurück nach Aachen ging, um dort 1993 eine der deutschlandweit wenigen fast ausschließlich pädiatrisch-fachärztlichen Praxen zu eröffnen.

Die GPA dankt Dr. Frank Friedrichs ganz außerordentlich für seinen langjährigen und prägenden Einsatz für die Belange der WAPPA, der GPA und der Kinderallergologie allgemein.

## Impressionen vom Deutschen Allergiekongress 2017 in Wiesbaden





SERIE: AKTUELLE FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

# Können inhalierte Steroide die Wirkung der SLIT beeinflussen?

Tobias Ankermann, Kiel

**Frage:** Gibt es Hinweise dafür, dass die Sublinguale spezifische Immuntherapie (SLIT) schlechter wirksam ist, wenn man kurz davor / danach mit einem Steroid inhaliert? Sollte man beides voneinander trennen?

**Dr. med. Tobias Ankermann antwortet:** Glukokortikoide wirken direkt über Bindung an zytoplasmatische Glukokortikoidrezeptoren und nach deren Translokation in den Zellkern immunsuppressiv und entzündungshemmend – dieser Effekt wirkt sich langsam aus (Stunden bis Tage). In hohen Dosen wirken Glukokortikoide über eine direkte Vasokonstriktion der Vasa privata des Endothels zusätzlich antiödematös (Anwendung z. B. bei der akuten subglottischen Laryngitis [„Pseudokrupp“]) – dieser Effekt ist relativ schnell nachweisbar (innerhalb von 10 – 20 Minuten) [4]. Theoretisch denkbar wäre also eine Interaktion während der transmukosalen Immuntherapie (Sublinguale Spezifische Immuntherapie, SLIT) durch eine Immunsuppression und / oder durch die verringerte Durchblutung.

Ich halte beides schon aus pharmakokinetischen Überlegungen für unwahrscheinlich: Bei korrekter Inhalationstechnik und Ausspülen des Mundes nach Inhalation mit Glukokortikoiden ist die lokale, auf der Schleimhaut im Mund verbleibende Dosis für lokale und systemische Effekte wahrscheinlich viel zu gering. Die SLIT wird zudem sublingual (und damit ein bisschen abgedeckt und geschützt) verabreicht. Die bisher erhobenen Daten zur systemischen immunsuppressiven Wirkung einer inhalati-

ven Glukokortikoidtherapie machen eine Interaktion in normalen Dosisbereichen auch eher unwahrscheinlich [3]. Eine klinisch relevante Immunsuppression an der epithelialen Barriere, die sich z. B. durch vermehrte Atemwegsinfektionen manifestiert, wird unter inhalativen Glukokortikoiden bei Kindern nicht beobachtet [2]. In klinischen Studien zeigt die SLIT bei Patienten unter Dauertherapie



mit inhalativen Glukokortikoiden eine gute Wirksamkeit (Reduktion der inhalativen Glukokortikoide, Reduktion von Asthmaexazerbationen und Reduktion von Asthmasymptomen) bei paralleler Applikation (Übersicht bei [1])

**Fazit:** Es gibt keine Hinweise dafür, dass die SLIT schlechter wirksam ist, wenn man kurz davor / danach mit einem Glukokortikoid inhaliert. Alles spricht dafür, dass bei korrekter Inhalationstechnik Inhalation und sublinguale Gabe einer SLIT nicht voneinander getrennt appliziert werden müssen.

PD Dr. med. Tobias Ankermann

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
Campus Kiel  
Arnold-Heller-Strasse 3 | Haus 9 | 24105 Kiel  
[ankermann@pediatrics.uni-kiel.de](mailto:ankermann@pediatrics.uni-kiel.de)

## Literatur

- 1 Brunton S, Nelson HS, Bernstein DI, Lawton S, Lu S, Nolte H. Sublingual immunotherapy tablets as a disease-modifying add-on treatment option to pharmacotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Postgraduate medicine* 2017; 129: 581-9
- 2 Cazeiro C, Silva C, Mayer S, Mariany V, Wainwright CE, Zhang L. Inhaled Corticosteroids and Respiratory Infections in Children With Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2017; 139(3): pii: e20163271
- 3 Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *British journal of clinical pharmacology* 2015; 80: 372-80
- 4 Schimmer BP, Funder JW. ACTH, adrenal steroids and pharmacology of the adrenal cortex. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc.; 2011

SERIE QUARTHEFT: AKTUELLE FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

# Wie häufig sind Allergien gegen Kräuter und Gewürze?

Armin Grübl, München

**Frage:** „Nach meiner Wahrnehmung sind Allergien gegen Kräuterpollen bei Kindern eher selten, auch wenn die Allergietests positiv sind. Stimmt das eigentlich?“

**Dr. med. Armin Grübl antwortet:** Allergien gegen Kräuterpollen sind im Kindesalter tatsächlich selten, auf jeden Fall deutlich seltener als bei Erwachsenen. Auch findet man bei Kindern die kräuterpollenassoziierten Nahrungsmittelallergien gegen Gewürze, Sellerie, Karotten, Paprika usw. so gut wie gar nicht. Dies scheint auch erst im Erwachsenenalter klinisch relevant zu sein oder zu werden. Neben den Pollen von Traubenkraut (Ambrosia), Spitzwegerich und Glaskraut sind für uns in Deutschland die von Beifuß (Artemisia vulgaris) wohl am bedeutendsten. Meist findet sich der Beifuß an Wald- und Wegrändern und blüht von Juli bis September (Mittel- bis Spätblüher). Es besteht auch eine hohe Kreuzallergenität zwischen den verschiedenen Kräuterpollen.

In Deutschland wird im Verlauf des Lebens bei fast der Hälfte der Bevölkerung eine allergische Sensibilisierung gefunden. Laufende Gesundheits-Surveys zeigen eine kontinuierliche Zunahme der Sensibilisierungsraten auch bei den Inhalationsallergenen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern auf [1]. Möglicherweise trifft dies auch für Kräuterpollen zu, v. a. offensichtlich beim Traubenkraut (Ambrosia).

Positive Allergietestungen zeigen zunächst nur den Nachweis von Sensibilisierungen und nicht die allergischen Erkrankungen an, sodass Ihre Wahrnehmung der Diskre-

panz von positiven Allergietestungen und tatsächlichen symptomatischen allergischen Erkrankungen dadurch schon gut zu erklären ist. Die Sensibilitätsfrequenz bei Kräuterpollen ist darüber hinaus auch geografisch sehr unterschiedlich.

Die molekulare Allergiediagnostik könnte zur Lösung der Frage nach dieser offensichtlichen Diskrepanz zwischen Sensibilisierung und Allergie beitragen, vor allem bei polysensibilisierten Patienten. Für die wichtigsten Kräuterpollen stehen bereits Markerallergene für die Komponentendiagnostik zur Verfügung. So könnte der Nachweis z. B. von Amb a 1 (Ambrosia) oder Art v 1 (Beifuß) die Identifizierung eines primären Symptomenauslösers erleichtern und zu weniger falsch positiven Allergietestergebnissen durch die herkömmliche Diagnostik führen. So findet man mit Nachweis einer positiven Art v 1-Sensibilisierung in Mitteleuropa fast stets eine klinisch manifeste Beifußallergie und kann somit eine gezielte spezifische Immuntherapie einleiten [2]. Möglicherweise sehen wir dann weniger die in Ihrer Frage angesprochene Diskrepanz zwischen Allergietestergebnissen und Allergiesymptomatik. Ob wir tatsächlich eine deutliche Zunahme der Kräuterpollenallergie in Zukunft in Deutschland haben werden, müssen wir abwarten. Denkbar wäre es – vor allem hinsichtlich der Anzeichen eines fortschreitenden Klimawandels.

Dr. med. Armin Grübl

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing  
StKM GmbH und Klinikum rechts der Isar (AÖR)  
der Technischen Universität München  
Kölner Platz 1 | 80804 München  
[armin.gruebl@tum.de](mailto:armin.gruebl@tum.de)

## Literatur:

- 1 Bergmann KC et al. Aktueller Stand zur Verbreitung von Allergien in Deutschland. Allergo J Int 2016; 25: 6
- 2 Gadermann G et al. Markerallergene von Kräuterpollen: diagnostischer Nutzen im klinischen Alltag. In: Klein-Tebbe J, Jakob Th. Molekulare Allergiediagnostik. Springer Verlag, Berlin Heidelberg; 2015: 195-204

Das „Quartheft“ erscheint viermal jährlich mit Unterstützung der Firma **ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG**, Hermann-Körner-Straße 52, 21465 Reinbek. Die Schriftleiter Prof. Dr. Bodo Niggemann (Berlin) und Dr. Frank Friedrichs (Aachen) sowie ein Kreis von anerkannten Expertinnen und Experten beantworten die praxisrelevanten Fragen. Die Antworten sind, soweit möglich, evidenzbasiert. Da es zu vielen Fragen rund um die SIT jedoch nach wie vor keine ausreichenden Studiendaten gibt, spielt auch die Erfahrung der Experten eine große Rolle. Eine rechtsverbindliche Empfehlung kann daher durch die Antworten nicht offeriert werden.

Die Firma ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG bietet interessierten Ärzten an, das aktuelle Quartheft kostenfrei zu bestellen. Bitte schreiben Sie hierfür eine Email mit Ihren Adressdaten unter dem Betreff „Quartheft“ an die folgende Emailadresse: [info@allergopharma.com](mailto:info@allergopharma.com).

## DER PNEUMOLOGISCHE FALL

# Hämoptysen – Warnsymptom bei Husten mit seltener Ursache

Marcus Oliver Klein, Markus Hoffmann, Tobias Ankermann, Kiel

Ein 6 Jahre und 8 Monate alter Junge klagte seit 6 Wochen über trockenen, nicht produktiven Reizhusten, z. T. auch nachts. Im Verlauf spuckte der Junge nach dem Husten blutig tingiertes Sekret aus. 7 Wochen nach Beginn des Hustens traten Hämoptysen mit hellrotem, nicht schaumigem Aspekt auf.

## Anamnese

Der bei Vorstellung 6 Jahre und 8 Monate alte Junge ist das erste Kind gesunder Eltern. Der Vater ist Atopiker (allergische Rhinokonjunktivitis). Ein kleiner Bruder (4 Jahre alt) ist gesund. In der Schwangerschaft war sonografisch eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte aufgefallen. Nach unauffälliger Spontangeburt fiel im Rahmen der postnatalen erweiterten Diagnostik ein perimembranöser Venrikelseptumdefekt (VSD) auf. Der VSD wurde operativ komplikationslos im 9. Lebensmonat verschlossen. Die operative Versorgung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Lippenverschluss und Nasenbodenbildung im 4. Lebensmonat, Verschluss weicher Gaumen 12. Lebensmonat, Verschluss harter Gaumen mit 26 Monaten) war nach 2 Jahren und 2 Monaten abgeschlossen. Die weitere statomotorische, psychische und mentale Entwicklung verlief im Wesentlichen unauffällig.

Im Alter von 6 Jahren und 6 Monaten trat laut Eltern ohne initialen klinisch auffallenden Atemwegsinfekt ein trockener, nicht produktiver Reizhusten auf, der unabhängig von körperlicher Belastung sowohl tagsüber als auch nachts auftrat. Die Belastbarkeit war nicht eingeschränkt. Etwa 6 Wochen später spuckte der Junge nach dem Husten blutig tin-

giertes Sekret aus. Bei Vorstellung beim Kinderarzt waren sowohl die Auskultation als auch die klinische Untersuchung unauffällig. 7 Wochen nach Beginn des Hustens traten dann intermittierend – nicht bei allen Hustenphasen – Hämoptysen mit hellrotem, nicht schaumigem Aspekt auf. Aufgrund der Hämoptysen stellten die Eltern den Jungen in der Notfallambulanz vor.

## Klinische Untersuchung

Der bei Vorstellung 6 Jahre und 8 Monate alte, 119 cm große (10. Perzentile) und 21,4 kg schwere (25. Perzentile) Junge war bei Vorstellung klinisch unauffällig, ausgenommen eine Narbe nach medianer Sternotomie, sowie diskrete Veränderungen am Lippenrot infolge einer Lippenplastik nach Veau bei Zustand nach Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Insbesondere ohne pathologischen Befund war die Auskultation sowohl in Ruhe (Ruheatemfrequenz um 20/min) als auch bei willkürlicher forcierter Atmung. Die pulsoximetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung bei Raumluftatmung lag vor und nach Belastung bei 96%.

Laborchemisch fanden sich keine Entzündungszeichen und keine spezifische Sensibilisierung. Der Hb-Wert betrug 11,0 g/dl, das Differenzialblutbild und der Eisenstoffwechsel waren unauffällig.

## Lungenfunktion und Bildgebung

### Lungenfunktion

Aufgrund von Abwehr und eingeschränkter Mitarbeit konnten keine validen Spirometrie-Werte gemessen werden.

### Röntgen-Thorax-Aufnahme

Die durchgeführte Röntgen-Thorax-Aufnahme ergab keinen pathologischen Befund insbesondere auch keinen Anhalt für intrapulmonale Verdichtungen oder Infiltrate (Abb. 1).

Abbildung 1. Röntgen-Thorax-Aufnahme: Unauffälliger Befund



### Bronchoskopie

Nase, Pharynx und Larynx zeigten eine unauffällige Anatomie. Im unteren Trachealdrittel (ca. 2,5 cm oberhalb der Carina) stellte sich ein das Lumen zu 80%

**Abbildung 2. Bronchoskopie mit polypösem Tumor im unteren Trachealdrittel**



**Abbildung 3. Computertomografie mit Darstellung des Trachealtumors**



verlegender polypös wirkender, von der linken Trachealwand ausgehender Tumor dar. Der Tumor bewegte sich atemsynchron. Es erfolgte die Passage des Tumors. Die distal des Tumors gelegenen Atemwege waren unauffällig. Beim Rückzug zeigten sich an den Kontaktstellen von Tumor und Bronchoskop frisch arterielle Blutungen (Abb. 2).

**Computertomografie**

Bei ätiologisch unklarem Tumor erfolgte zum Ausschluss möglicher weiterer me-

diastinaler und/oder pulmonaler Raumforderungen eine Computertomografie des Thorax (Abb. 3). Die Untersuchung zeigte bis auf den Nachweis des bronchoskopisch gesicherten Trachealtumors keinen weiteren auffälligen Befund.

**Verlauf**

Der Tumor wurde durch die Kollegen der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des UKSH-Kiel entfernt. Histologisch zeigte sich eine

lobuliert aufgebaute kapillär-vaskuläre Läsion mit subepitheliale Bindegewebe vereinbar mit einem Granuloma pyogenicum.

**Kommentar**

Bei akutem, subakutem und chronischem Husten ist bei Warnzeichen, wie z. B. Hämoptysen, an Grunderkrankungen und ernstere Ursachen zu denken, die eine weiterführende Diagnostik erfordern (Übersicht Warnsymptome bei

**Tabelle. Warnzeichen und Symptome bei akutem, subakutem und chronischem Husten, die auf spezifische Ursachen (spezifischen Husten) bzw. ernsthafte Grunderkrankungen als Ursache des Symptoms Husten hinweisen**

Anamnese	Vorerkrankungen / Komorbiditäten	Begleitumstände	Körperliche Untersuchung
Vorliegen des Symptoms seit Geburt	Rezidivierende Pneumonien	Hämoptysen	Auskultatorische Auffälligkeiten (Seitendifferenz, Giemen u. a.)
Feuchter Husten und Auswurf täglich	Schwere oder invasive Infektionen in anderen Organsystemen	Husten beginnt, nachdem sich das Kind verschluckt hat und persistiert	Brustwanddeformität wie Rippenfehlbildungen, Trichterbrust oder Tumoren)
Dauer > 6 Monate	Kardiale Anomalien (Symptome, die auf kardiale Probleme hinweisen)	Husten tritt während oder nach dem Essen auf	Zeichen der Atemnot (Tachypnoe, thorakale Einziehungen, Nasenflügeln, Zyanose)
	Entwicklungsretardierung / Wachstumsverzögerung		Atemnot bei Belastung
	Schluck- und Ernährungsprobleme		Uhrglasnägel

Husten s. Tabelle). Primäre und sekundäre Trachealtumoren wie im geschilderten Fall sind im Kindesalter selten [6]. Daher existieren keine standardisierten Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen. Die Therapie besteht aus der Entfernung und pathohistologischen Aufarbeitung des Befundes.

Im vorliegenden Fall fand sich ein Granuloma pyogenicum oder auch lobuläres kapilläres Hämangiom. Hierbei handelt es sich um eine benigne Proliferation, die histopathologisch Granulationsgewebe ähnelt [2, 5]. Die Bezeichnung „pyogenes Granulom“ ist gewissermaßen ein Namensirrtum (Misnomer), da es sich

weder um einen eitrigen Tumor noch um ein Granulom im immunologischen Sinne handelt. Vielmehr gilt die Vermutung, dass das Gewebe entzündlich hyperplasiert ist [4]. Nach Exzision und vollständiger Entfernung sowie pathohistologischer Sicherung sind Rezidive selten; eine klinische Re-Evaluation, also eine Bronchoskopie, bei Läsionen in der Trachea ist zum Ausschluss von Frührezidiven nach 8–12 Wochen sinnvoll [3]. Bei unserem Patienten erfolgte allerdings keine Re-Endoskopie. Der Patient ist jetzt 4 Jahre nach Entfernung des Granuloma pyogenicum beschwerdefrei; die jetzt bei valider Mitarbeit auswertbare Spirometrie und Bodyplethysmografie waren unauffällig.

**Dr. med. Marcus Oliver Klein**

**PD Dr. med. Tobias Ankermann**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH),  
Campus Kiel  
Arnold-Heller-Straße 3 | Haus 9 | 24105 Kiel  
[ankermann@pediatrics.uni-kiel.de](mailto:ankermann@pediatrics.uni-kiel.de)

**Prof. Dr. med. Markus Hoffmann**

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde,  
Kopf- und Halschirurgie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH),  
Campus Kiel  
Arnold-Heller-Straße 3 | Haus 27 | 24105 Kiel

## Literatur

- 1 Ankermann T, Kopp MV, Schwert N, Vogelberg C. Therapie des unspezifischen Hustens bei Kindern. Monatsschrift Kinderheilkunde 2015; 163: 1254-9
- 2 Fechner RE, Cooper PH, Mills SE. Pyogenic granuloma of the larynx and trachea. A causal and pathologic misnomer for granulation tissue. Archives of otolaryngology (Chicago, Ill: 1960) 1981; 107: 30-2
- 3 Giblin AV, Clover AJ, Athanassopoulos A, Budny PG. Pyogenic granuloma – the quest for optimum treatment: audit of treatment of 408 cases. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS 2007; 60: 1030-5
- 4 Jafarzadeh H et al. Oral pyogenic granuloma: a review. J Oral Sci 2006; 48: 167-175
- 5 Kalanjeri S, Kumar A, Mukhopadhyay S, Mehta AC. Lobular Capillary Hemangioma ("Pyogenic Granuloma") of the Trachea. American journal of respiratory and critical care medicine 2016; 193: 1429-30
- 6 Varela P, Pio L, Torre M. Primary tracheobronchial tumors in children. Seminars in pediatric surgery 2016; 25: 150-5

## G-BA beschließt die Erweiterung des DMP Asthma bronchiale für Kinder unter 5 Jahren!

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. November 2017 nach 15 Jahren Diskussion das strukturierte Behandlungsprogramm DMP für Kleinkinder, die an Asthma bronchiale leiden, geöffnet!

Der G-BA legt den Beschluss nun dem Bundesministerium für Gesundheit

(BMG) zur Prüfung vor. Wird dieser nicht beanstandet, treten die neuen Anforderungen an das DMP Asthma bronchiale und die Dokumentation am ersten Tag des auf die Veröffentlichung im Bundesanzeiger folgenden Quartals in Kraft, nicht jedoch vor dem 1. April 2018. Die regionalen DMP-Verträge müssen danach innerhalb eines

Jahres angepasst werden. Zukünftig können Kleinkinder ab dem 2. Lebensjahr in das DMP Asthma aufgenommen und deren Eltern geschult werden.

Ein ausführlicher Artikel mit weiteren Informationen und Hintergründen wird im kommenden eJournal Anfang April 2018 erscheinen.

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (24)

# Neue Defekte der NF- $\kappa$ B-Aktivierung

Volker Wahn, Berlin

Willmann et al. beschrieben 2014 einen neuen Immundefekt für die NIK (NF- $\kappa$ B-induzierende Kinase; Gen: MAP3K14) bei 2 Patienten, der im Folgenden näher dargestellt werden soll [15]. Da B-, T- und NK-Zellen betroffen sind, muss dieser Defekt als ein kombinierter Immundefekt eingeordnet werden.

## Klinisches Bild

Beide Patienten entstammen derselben konsanguinen Familie. Bei Patient 1, dessen eines Geschwister vermutlich früh an einem kombinierten Immundefekt verstorben war, zeigte sich eine all-

gemeine Anfälligkeit gegenüber sowohl bakteriellen wie viralen Infektionen. Nach BCG-Impfung war es zu einer disseminierten Osteomyelitis gekommen. Zusätzlich konnten sowohl im Alter von 7 wie auch 9 Jahren im Stuhl Kryptosporidien nach-

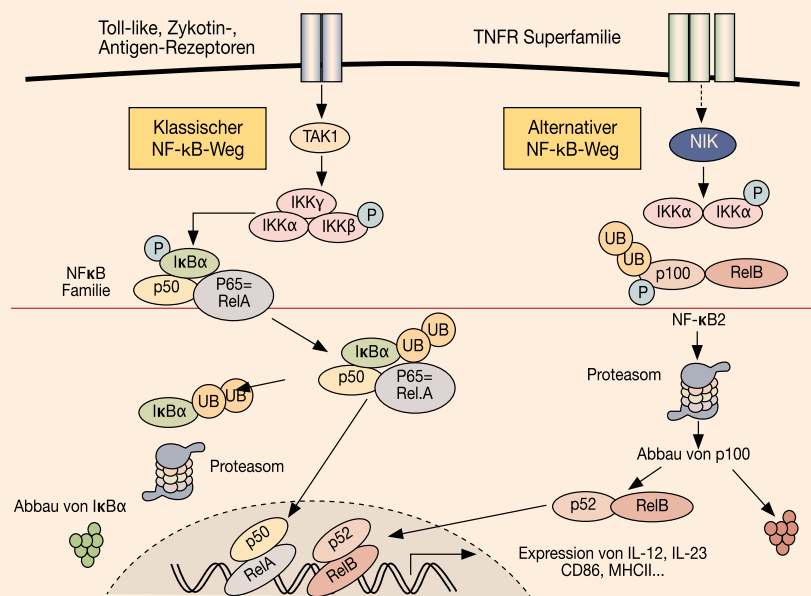
gewiesen werden. Schließlich wurde einmalig eine granulomatöse Hepatitis diagnostiziert. Dieser Patient wurde nach einer längeren Phase der IgG-Substitution einer Stammzelltransplantation zugeführt, die offenbar erfolgreich verlief.

**Abbildung 1. Signaltransduktion des klassischen (kanonischen) und alternativen (nichtkanonischen) NF- $\kappa$ B-Aktivierungswegs**

Die Signaltransduktion des **kanonischen nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) Wegs** wird durch eine ganze Reihe von Immunrezeptoren getriggert, wodurch die TGF $\beta$ -aktivierte Kinase 1 (TAK1) aktiviert wird. Durch Phosphorylierung von IKK $\beta$  aktiviert TAK1 den trimeren I $\kappa$ B-Kinase-Komplex (IKK-Komplex). Die katalytischen Untereinheiten IKK $\beta$  und IKK $\alpha$  bilden zusammen mit der regulatorischen IKK $\gamma$  (andere Bezeichnung = NEMO, NF $\kappa$ B essential modulator) den IKK-Komplex. Der IKK-Komplex phosphoryliert Mitglieder der I $\kappa$ B (Inhibitor von  $\kappa$ B) Familie wie etwa I $\kappa$ B $\alpha$ . Anschließend assoziiert sich I $\kappa$ B $\alpha$  mit verschiedenen Dimeren von p50 und Mitgliedern der Rel-Familie (RelA oder c-Rel = Rel). Nach Phosphorylierung durch IKK steht I $\kappa$ B $\alpha$  für den K48 Ubiquitin (UB)-abhängigen Abbau im Proteasom zur Verfügung (Ubiquitine regulieren die Stabilität und Funktion von Proteinen und sorgen für den gezielten Abbau derselben, K48 steht für Lysin an Position 48). Danach können Mitglieder der kanonischen NF- $\kappa$ B-Familie in den Zellkern transloziert werden, wo sie an spezifische DNA-Elemente in Form unterschiedlicher dimerer Komplexe binden, hier p50 und RelA = p65, und als Transkriptionsfaktoren unter anderem die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine bewirken.

Im Gegensatz dazu hängt der **nichtkanonische NF- $\kappa$ B-Aktivierungsweg** von der Prozessierung des p100 ab, einem I $\kappa$ B-ähnlichen Molekül, das RelB reguliert. Der nichtkanonische NF- $\kappa$ B-Weg reagiert auf Signale einiger Mitglieder der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor (TNFR)-Superfamilie. Das sind ca. 40 verschiedene strukturverwandte zelluläre Rezeptoren, z. B. die TNF-Rezeptoren 1 und 2, CD27, CD40, Lymphotoxin $\beta$ R, OX40, TAC1, BAFFR u. a., welche die NF- $\kappa$ B-induzierende Kinase (NIK) aktivieren. NIK phosphoryliert und aktiviert damit IKK $\alpha$ , welches dann seinerseits p100 phosphoryliert. P100/RelB werden auch als NF- $\kappa$ B2 bezeichnet. NK- $\kappa$ B1 (hier nicht dargestellt) ist ein weiteres Mitglied der NF- $\kappa$ B-Familie, das anstelle von p100 das alternative Molekül p105 enthält. Nach Ubiquitinierung von p100 kommt es im Proteasom zum selektiven Abbau seiner C-terminalen I $\kappa$ B-ähnlichen Struktur, wodurch p52 entsteht, welches zusammen mit RelB in den Zellkern transloziert wird. Dort binden diese Transkriptionsfaktoren an die DNA entsprechender Zielgene für Zytokine oder Oberflächenmoleküle und induzieren deren Transkription und Translation. NIK selbst wird nach Phosphorylierung im Proteasom abgebaut.

Bei einem Defekt von NIK wird somit in erster Linie die Signalübertragung im nichtkanonischen NF- $\kappa$ B-Weg gestört.



Bei Patient 2, einem Cousin von Patient 1, wurden Kryptosporidien nur einmalig im Alter von 3 Jahren nachgewiesen. Neben der allgemeinen Infektanfälligkeit zeigte dieser Patient bei der Endoskopie aphthöse Läsionen in Magen und Duodenum (unklarer Genese) sowie hämorrhagische Läsionen im Bereich des Antrums, deren Genese ebenfalls nicht geklärt werden konnte. Im Verlauf kam es zu einer Cholestase und Beeinträchtigung der Leberfunktion. Auch bei Patient 2 wurde nach einer Phase der IgG-Substitution zweimalig eine Stammzelltransplantation versucht, die aber nicht erfolgreich war. Das Kind verstarb mit 3 Jahren.

Zytomegalie-Virus (CMV) wurde bei beiden Patienten einmalig nachgewiesen, weitere Untersuchungen ergaben keine CMV-Nachweise mehr.

### Immunologische Befunde

Beide Patienten zeigten zu den meisten Untersuchungszeitpunkten eine Hypogammaglobulinämie, wobei die IgG-Titer unter IgG-Substitution diagnostisch nicht verwertet werden konnten. IgA- und IgM-Antikörper waren zu den meisten Zeitpunkten vermindert. Auch die Anzahl der B-Zellen und der Memory-B-Zellen waren prozentual vermindert, das B-Zell-Überleben eingeschränkt und die Expression des kostimulatorischen ICOS-Liganden auf den B-Zellen reduziert. Die Anzahl peripherer T-Zellen war sowohl relativ wie absolut erhöht, wobei das Vβ-Repertoire der T-Zell-Rezeptoren normal erschien. Auch die Anzahl der reifen naiven T-Zellen war erhöht, die Funktion follikulärer Helfer- und Memory-T-Zellen jedoch gestört. Zudem war die Frequenz der NK-Zellen prozentual vermindert, die NK-Zellen zeigten aber einen normalen Phänotyp, der allerdings eine gestörte Funktion aufwies.

### Warum führt diese Mutation zu einem Immundefekt?

In Abbildung 1 wird verdeutlicht, dass NIK eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung von NF-κB, einem zentralen Element der Signalübertragung für die Aktivierung von proinflammatorischen Molekülen, spielt (z. B. IL-12). Betroffen ist dabei in erster Linie der sogenannte nichtkanonische (nichtklassische/alternative) Weg der Aktivierung der NF-κB.

Am Beispiel von T-Zellen soll in Abbildung 2 erläutert werden, warum es bei gestörtem nichtkanonischem NF-κB-Signalweg zu Funktionsdefiziten bei Effektor- und Memory-T-Zellen kommt.

### Defekte von RelA, RelB, NF-κB1, NF-κB2 und TWEAK

Defekte von IKKγ (= NEMO), IKKβ und IκBα sind schon länger bekannt und wer-

den hier nicht weiter diskutiert. Zusätzlich zu NIK-Mutationen sollen hier ergänzend noch kurz weitere Defektzustände von Proteinen aus Abbildung 1 dargestellt werden, die in den letzten Jahren erst beschrieben wurden.

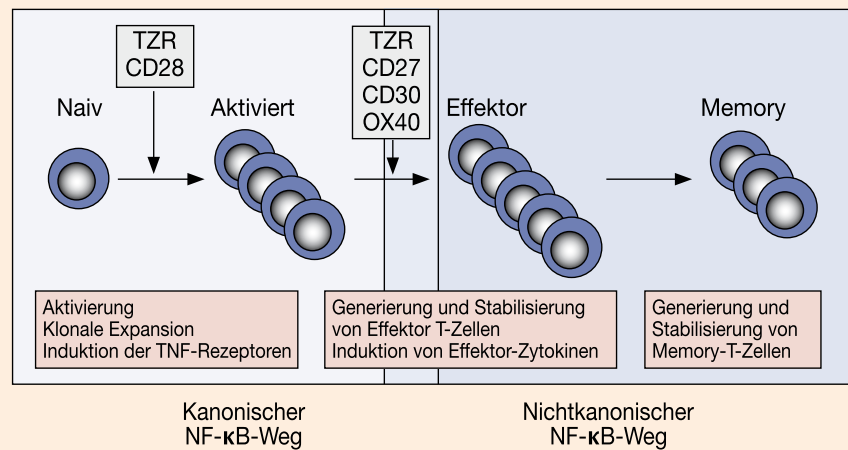
### RelA (= p65)

Badran et al. (2017) beschrieben eine Familie mit mukokutanen Ulzerationen, die relativ gut auf eine Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern reagierte [1]. Offenbar wurde durch die Therapie die TNF-getriggerte Apoptose gehemmt. Ursache war eine heterozygote Mutation im RelA-Gen, die zu einer Haploinsuffizienz des Genprodukts geführt hatte und einen autosomal-dominanten Erbgang erklärt.

### RelB

Der Defekt bei RelB wurde 2015 von Sharfe et al. beschrieben [12]. Die

Abbildung 2. Regulation von T-Zell-Antworten über die NF-κB-Signalwege



Reife naive T-Zellen werden über den T-Zell-Rezeptor (TZR) und die Kostimulation über den Korezeptor CD28 aktiviert. Dadurch wird der kanonische (klassische) NF-κB-Weg in Gang gesetzt. Es kommt zur klonalen Expansion der reifen naiven T-Zellen hin zu aktivierten T-Zellen, die selbst den T-Zell-Rezeptor verstärkt hochregulieren, gleichzeitig aber auch die Expression einer Reihe von Molekülen der TNFR-Superfamilie wie CD27, CD30 oder OX40 bewirken, die dann ihrerseits den nichtkanonischen (alternativen) NF-κB-Weg aktivieren, nachdem sie Kontakt zu ihren Liganden auf antigenpräsentierenden Zellen gefunden haben. Die nichtkanonischen Signale sind unerlässlich für die Generierung und Stabilisierung von Effektor- und Memory-T-Zellen. Effektor-T-Zellen werden schließlich in die Lage versetzt, spezifische Zytokine zu sezernieren. Da TNF-Rezeptoren auch den nichtkanonischen Weg triggern können, ist es sehr wahrscheinlich, dass beide Aktivierungswege überlappend aktiv werden.

betroffenen 3 Säuglinge präsentierten sich mit einem kombinierten Immundefekt, geprägt durch pathologische Infektanfälligkeit, Gedeihstörung und Autoimmunität. Immunologisch fanden sich unreife B-Zellen mit defizienter Antikörperbildung, ein dysplastischer Thymus mit gestörter Freisetzung reifer naiver T-Zellen sowie ein abnormes T-Zell-Rezeptorrepertoire mit Expansion einzelner Klone. Die homozygote Mutation im *RelB*-Gen führte zu der fehlenden Translation des Proteins, also einer sogenannten Knock-out-Situation. IgG-Ersatz und gezielte antibiotische Therapien führten zu unbefriedigenden Ergebnissen. Zur Korrektur des T-Zell-Defekts wurde daher bei 2 weiteren Patienten eine Stammzelltransplantation durchgeführt, die erfolgreich verlief [11].

#### NF- $\kappa$ -B1

##### (kodiert p105 als Vorstufe von p50)

Der heterozygote Defekt mit autosomal-dominantem Erbgang, basierend auf einer Haploinsuffizienz, wurde zunächst bei Familien mit einem CVID-ähnlichen (CVID: Common Variable Immunodeficiency) Krankheitsbild beschrieben [6]. Boztug et al. konnten dann 2016 zeigen, dass entsprechende Mutationen sich auch als kombinierter Immundefekt mit EBV-assoziiierter Lymphoproliferation präsentieren können [3]. In einer aktuellen finnischen Arbeit konnte das klinische Manifestationsspektrum noch erweitert werden. Die Autoren zeigten, dass heterozygote Mutationen unterschiedliche klinische Manifestationen geprägt durch Immundefekt, Autoimmunität und Autoinflammation bewirkten [8]. Auch ein spezifischer Antikörpermangel wurde beschrieben.

#### NF- $\kappa$ -B2 (kodiert p100, Vorstufe von p52) LOF-Mutation

Auch dieser Defekt kann zunächst wie ein CVID mit früh manifester Hypogam-

maglobulinämie, Autoimmunität und Nebennierenrindeninsuffizienz auffallen [5], wodurch die Bedeutung des nichtkanonischen NF- $\kappa$ B-Wegs für die B-Zell-Entwicklung belegt ist. Die beschriebenen Patienten hatten einen heterozygoten Defekt, und die Autoren vermuteten eine Haploinsuffizienz als relevanten Mechanismus der autosomal-dominanten Vererbung. Drei später beschriebene Patienten wiesen neben einer Agammaglobulinämie eine Alopezie auf [10]. Auch Übergänge zu kombinierten Immundefekten sind möglich, wie spätere Arbeiten zeigen.

#### NF- $\kappa$ -B2 GOF-Mutationen und DAVID-Syndrom

Eine besondere Variante dieser Mutationen zeigt sich beim DAVID-Syndrom (Deficient Anterior pituitary with Variable Immune Deficiency), bei dem ein CVID-ähnliches Krankheitsbild mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kombiniert ist. Ursache sind heterozygote dominante GOF-Mutationen, die mit einem nicht prozessierten NF- $\kappa$ -B2-Protein einhergehen [4].

Vor kurzem wurden weitere GOF-Mutationen bekannt [9]. Klinisch-immunologisch fand sich bei 3 Patienten ein Phänotyp, der von der jeweiligen Art der Mutation abhängig war: Bei einem Patienten mit Missense-Mutation fanden sich ein CVID, Mangel an ACTH und STH sowie milde ektodermale Dysplasie, somit Befunde mit erheblicher Nähe zum DAVID-Syndrom. Bei den Patienten mit Nonsense-Mutationen zeigte sich nur ein kombinierter Immundefekt ohne abnorme Befunde am Endokriniem oder Ektoderm. Beide NF- $\kappa$ B-Wege waren aufgrund der GOF-Mutation konstitutiv aktiviert, also ohne primäre spezifische Induktion. Zwei Verwandte dieser Familien trugen dieselben heterozygoten Mutationen, waren aber asymptomatisch.

#### TWEAK-Defekt

Auch dieser Defekt muss in diese Gruppe eingeordnet werden (ist in Abb. 1 allerdings nicht dargestellt). Er wurde von Wang et al. 2013 beschrieben [14]. Klinisch dominierten Infektionen bei einem sonstigen Antikörpermangel. Ursache war eine Mutation bei TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis). Durch die Mutation wurden Signale über BAFF (B-cell-activating factor) behindert, die Prozessierung von p100 zu p52 gehemmt und damit das Überleben und die Proliferation der B-Zellen reduziert.

#### Fazit

Defekte des kanonischen und nichtkanonischen NF- $\kappa$ B-Signalwegs beeinträchtigen die Funktion der B-Zellen, teils auch der T-Zellen und der NK-Zellen. Alle Defekte müssen bei der Diagnose „CVID“ differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, einige müssen als kombinierte Immundefekte (CID) klassifiziert werden. IgG-Substitution mag therapeutisch sinnvoll sein, eine Stammzelltransplantation bietet nur bei einzelnen Defekten kuratives Potenzial. Nicht zuletzt aus diesem Grund sollte neben einer detaillierten immunologischen Analyse eine genetische Klärung vorgenommen werden.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin  
[volker.wahn@charite.de](mailto:volker.wahn@charite.de)



Tabelle 1. Erläuterungen einiger Grundbegriffe

Element	Funktion
Toll-like-Rezeptoren (TLR)	Erkennung invarianter mikrobieller Moleküle, sogenannter PAMPs (pathogen associated molecular patterns, wie z. B. Lipopolysaccharide, LPS). Zumeist Induktion der Antwort des angeborenen (natürlichen = „innate“) Immunsystems.
TNF-Rezeptor-Familie (z. B. TNFR1, CD40, Lymphotoxin $\beta$ R)	Regulation von Entwicklung und Funktion des Immunsystems
IKK-Komplex (IKK1/IKK2/NEMO)	Multi-Untereinheiten-Proteinkomplex; Regulation der $\kappa$ B-Proteolyse
$\kappa$ B-Proteine ( $\kappa$ B $\alpha$ , $\kappa$ B $\beta$ , $\kappa$ B $\epsilon$ , NF- $\kappa$ B1 p105, NF- $\kappa$ B2 p100)	NF- $\kappa$ B-Inhibitoren
NF- $\kappa$ B (Rel) Proteine (RelA, RelB, c-Rel, NF- $\kappa$ B1 p50, NF- $\kappa$ B2 p52)	Dimere Transkriptionsfaktoren
Ubiquitinierung	Kovalente Proteinmodifikation; reguliert Stabilität oder Funktion der Zielproteine und führt zum gezielten Abbau von Proteinen, die durch Ubiquitinierung markiert sind.
Proteasom	Multi-Untereinheiten Protease; u. a. Proteolyse von ubiquitinierten Proteinen (z. B. $\kappa$ Bs)

## Literatur

- Badran YR, Dedeoglu F, Leyva Castillo JM et al. Human RELA haploinsufficiency results in autosomal-dominant chronic mucocutaneous ulceration. *J Exp Med.* 2017; 214(7): 1937-1947
- Beinke S, Ley SC. Functions of NF- $\kappa$ B1 and NF- $\kappa$ B2 in immune cell biology. *Biochem J.* 2004; 382(Pt 2): 393-409
- Boztug H, Hirschmugl T, Holter W et al. NF- $\kappa$ B1 Haploinsufficiency Causing Immunodeficiency and EBV-Driven Lymphoproliferation. *J Clin Immunol* 2016; 36(6): 533-40
- Brue T, Quentien MH, Khetchoumian K et al. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. *BMC Med Genet.* 2014; 15: 139
- Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF- $\kappa$ B pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2013; 93(5): 812-24
- Fliegau M, Bryant VL, Frede N et al. Haploinsufficiency of the NF- $\kappa$ B1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2015; 97(3): 389-403
- Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- $\kappa$ B by TNF family cytokines. *Semin Immunol* 2014; 26(3): 253-66
- Kaustio M, Haapaniemi E, Göös H et al. Damaging heterozygous mutations in NFKB1 lead to diverse immunologic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(3): 782-796
- Kuehn HS, Niemela JE, Sreedhara K et al. Novel nonsense gain-of-function NFKB2 mutations associated with a combined immunodeficiency phenotype. *Blood* 2017; 130(13): 1553-1564
- Lee CE, Fulcher DA, Whittle B et al. Autosomal-dominant B-cell deficiency with alopecia due to a mutation in NFKB2 that results in nonprocessable p100. *Blood.* 2014; 124(19): 2964-72
- Ovadia A, Dinur Schejter Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation for RelB deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May 26
- Sharfe N, Merico D, Karanxa A et al. The effects of RelB deficiency on lymphocyte development and function. *J Autoimmun* 2015; 65: 90-100
- Sun SC. The non-canonical NF- $\kappa$ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(9): 545-558
- Wang HY, Ma CA, Zhao Y et al. Antibody deficiency associated with an inherited autosomal dominant mutation in TWEAK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 26; 110(13): 5127-32
- Willmann KL, Klaver S, Doğu F et al. Biallelic loss-of-function mutation in NIK causes a primary immunodeficiency with multifaceted aberrant lymphoid immunity. *Nat Commun* 2014; 5: 5360

nach [2]

## UMWELTMEDIZIN

# Der europäische Fipronil-Eier-Skandal

## Viele Fragen und einige Antworten

Karl Ernst von Mühlendahl, Thomas Lob-Corzilius, Osnabrück

*Der Fipronil-Eier-Skandal reiht sich ein in eine Folge von ähnlichen Ereignissen: als Rindfleisch deklariertes Pferdefleisch 2013, Dioxinbelastung von Eiern 2011 [7], Rinderwahnsinn durch Fleischverfütterung an Pflanzenfresser 1998. Das anfangs begrenzt erscheinende Ausmaß hat sich nach der ursprünglichen belgischen Meldung im Sommer 2017 erheblich ausgeweitet; bis dato sind mindestens 45 Länder, auch außerhalb Europas, betroffen. Was ist an Sachwissen vorhanden? Was kann man aus dem Geschehen lernen? Sind wir überhaupt noch zu lernen in der Lage? Im Folgenden wird versucht, auf diese Fragen Antworten zu geben.*

### Fipronil-Skandal: was ist passiert?

Zur Reinigung von Legehennenställen mit ihrem meist hohen Tierbesatz werden Insektizide zur Bekämpfung der dort weit verbreiteten roten Vogelmilbe, umgangssprachlich auch „Blutlaus“ genannt, eingesetzt. Das Spinnentier ernährt sich vom Blut verschiedener Vogelarten und gilt als einer der wirtschaftlich bedeutendsten Schädlinge in der Geflügelzucht. Fipronil als Zusatz zu Mitteln, die zur Reinigung von Ställen verwendet werden, ist ausdrücklich verboten. In den Niederlanden erhielten die Behörden bereits Ende des Jahres 2016 einen Hinweis darauf, dass Fipronil in Legehennenställen unerlaubterweise eingesetzt wurde. In Belgien war erstmals Anfang Juni 2017 Fipronil in einer Ei-Probe entdeckt worden.

Nach Bekanntwerden wurden europaweit viele Millionen Eier aus dem Verkehr gezogen und vernichtet. Laut Süddeutscher Zeitung vom 10. Oktober 2017 waren aber mit Fipronil belastete Eier bereits in die Lebensmittelkette gelangt und verarbeitet worden [2]. Die Meldung basierte auf einem Zwischenbericht des Bundeslandwirtschaftsministeriums, dem Messergebnisse von 473 Analysen vorlagen. „Nach vorläufiger Auswertung wurden... in 103 Proben Rückstände von

Fipronil gefunden“; davon lagen 25 über dem einschlägigen Rückstandshöchstgehalt. Mehr als 20% der getesteten Produkte waren also auffällig. Davon wiederum lag jedes vierte über dem mit 0,005 mg/kg (Summe aus Fipronil und seinem Sulfonylmetaboliten) festgelegten Grenzwert. „Häufige Rückstandshöchstgehaltsüberschreitungen“ habe man in den Kategorien *Vollei getrocknet*, *Likör mit Eierzusatz*, *Eiersalat* und *Feine Backwaren* gefunden, wird das Ministerium zitiert [2]. Mitte August lagen dem BfR zudem einige wenige, nicht repräsentative, positive Messungen aus dem Muskelfleisch von Legehennen mit einer potenziellen Verwendung als Suppenhühner vor [1]. Masthähnchen waren nach bisherigem Kenntnisstand nicht betroffen.

### Historische Daten, Wirkmodus, Anwendung und Regulierungen

Fipronil wurde 1987 von Rhone-Poulenc (später, nach Fusion mit Hoechst: Aventis) entwickelt und als Insektizid 1993 erstmals auf den Markt gebracht. Aventis verkaufte Fipronil 2002 an die Bayer AG, und 2003 erwarb die BASF die Rechte an Fipronil und einigen Fungiziden für etwa 1,33 Milliarden Euro [5].

Fipronil, ein Phenylpyrazol-Derivat, hemmt im ZNS den Einstrom von Chlo-

ridionen durch GABA-regulierte Chloridkanäle. Beim Menschen, wie auch bei anderen Säugetieren, Vögeln und Reptilien wird dieser Wirkmechanismus nicht blockiert. Fipronil wird als Insektizid in der Tiermedizin (allerdings nicht bei für den Verzehr gehaltenen Tieren) gegen Läuse, Flöhe, Ameisen, Termiten, Zecken, Schaben und Milben eingesetzt (es ist dabei auch für Hummeln, Schmetterlinge, Bienen und für viele Fische toxisch). Das Mittel wird heute zur Parasitenbekämpfung in der Veterinärmedizin und zur Bekämpfung von Ameisen und Kakerlaken eingesetzt.

Als Pflanzenschutzmittel war Fipronil in der Europäischen Union seit 2007 ausschließlich zur Saatgutbehandlung zugelassen; diese Zulassung läuft zum 31. Juli 2018 aus. Dabei hat es seitens der EU und in verschiedenen nationalen Bestimmungen weitere Einschränkungen und auch Sondergenehmigungen zu seinem Einsatz gegeben.

Im Jahre 2013 veröffentlichte die European Food Safety Agency (EFSA) ihre Bewertung, dass die Beizung von Maisaatgut mit Fipronil ein hohes akutes Risiko für Bienen darstelle. Daraufhin schlug die EU-Kommission ein Teilverbot vor, das vom Ständigen Ausschuss für

die Lebensmittelkette und Tiergesundheit angenommen wurde. Seit März 2014 darf mit Fipronil behandeltes Saatgut nicht mehr in den Verkehr gebracht oder verwendet werden. Dazu erklärte die BASF, dass alle wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt hätten, dass Fipronil in Pflanzenschutzmitteln kein Risiko für Mensch, Tier oder Umwelt darstelle, wenn es vorschriftsmäßig verwendet werde. Im November 2013 erhob BASF Klage gegen die Einschränkung und warf der EU-Kommission eine unangemessene Anwendung des Vorsorgeprinzips vor, die nicht alle verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse in ihre Entscheidung einbezogen und zudem gegen das europäische Pflanzenschutzrecht verstoßen habe.

### Tiertoxizität

Laut Aussagen des Bundesinstituts für Risikobewertung, im Folgenden BfR genannt, ist Fipronil im Tierversuch „akut toxisch, wenn es oral oder über die Haut aufgenommen oder inhaliert wird. Der Stoff ist nicht als haut- oder augenreizend eingestuft und verursacht keine allergischen Hautreaktionen. Im Tierversuch an Ratten, Mäusen, Hunden und Kaninchen wirkt Fipronil toxisch auf das Nervensystem, wobei diese Effekte bei adulten Tieren reversibel sind. Bei Ratten wird dosisabhängig eine Neurotoxizität bei den Nachkommen beobachtet, wenn die Muttertiere den Stoff aufgenommen haben. Darüber hinaus werden toxische Lebereffekte in Ratten und Mäusen beobachtet. Fipronil ist nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand nicht als mutagen und nicht als kanzerogen eingestuft.“ [1].

### Humantoxizität

Bis auf eine Publikation über suizidale Fipronil-Intoxikationen [4] sind zur direkten Humantoxikologie bei einer Pubmed-Suche keine Publikationen zu



finden. Die Angaben zur LD50 bei Nagetieren liegen bei akuter oraler Gabe bei etwa 50–100 mg/kg KG [3].

Für Fipronil gilt in Deutschland ein Rückstandshöchstgehalt von 0,005 mg/kg (Summe aus Fipronil und seinem Sulfonmetaboliten). Hier handelt es sich um die analytische Bestimmungsgrenze. Bei Überschreitung der Rückstandshöchstgehalte sind die Lebensmittel nicht verkehrsfähig, d. h. de facto, wenn überhaupt Fipronil nachweisbar ist.

Laut BfR sei unter Berücksichtigung der bekannten Verzehrsgewohnheiten eine Fipronilkonzentration von 720 µg/kg (Summe aus Fipronil und seinem Sulfonmetaboliten, berechnet als Fipronil) in Hühnereiern als maximale Konzentration anzusehen, bei der nach dem derzeitigen Stand des Wissens für keine der untersuchten Verbrauchergruppen ein akutes gesundheitliches Risiko bestehe, da die akute Referenzdosis (ARfD) nicht überschritten werde. Hühnereier wiegen 50–70 g, enthalten also bei einer Konzentration von 720 µg/kg etwa 50 µg.

Die ARfD bestimmt diejenige Menge einer Substanz, die über die Nahrung mit einer Mahlzeit oder innerhalb eines Tages ohne erkennbares gesundheitliches Risiko für den Verbraucher aufgenommen werden kann. Zur Festlegung der ARfD wurde die bei Rattenversuchen unschädliche Dosis um einen Faktor von 100 herabgesetzt und dann als akute Referenzdosis festgelegt. Sie beträgt für Fipronil 9 µg pro kg Körpergewicht.

### Begründung der zitierten toxikologischen Daten

Den heutigen Toxizitätsbewertungen liegt die Einschätzung einer Evaluation der EFSA aus dem Jahre 2006 zugrunde [3]. Dort werden kurz zusammengefasst die Ergebnisse zur akuten Toxizität und zur Langzeittoxizität bei einigen Tierespezies referiert [3; S. 12-15]: akute orale LD50 bei der Ratte 97 mg/kg KG; betroffene Organe: Zentralnervensystem (bei allen Spezies), Leber (bei Ratten und Hunden) und Schilddrüse (Ratte). Bei Ratten und Kaninchen läge der NOAEL (no observed adverse effect level) für Reproduktionstoxizität und Teratogenität bei 0,2 mg/kg KG oder höher.

Die Daten sind sehr unübersichtlich dargestellt, was diese Kapitel schwer lesbar macht, und sie sind bemerkenswerterweise nicht mit Literaturziten belegt und somit nicht gut überprüfbar gestaltet. Daraus werden unter Verwendung eines (Un)Sicherheitsfaktors von 100 Grenzwerte empfohlen: ADI (acceptable daily intake) 0,0002 mg/kg KG, AOEL (acceptable operator exposure level) 0,00035 mg/kg/Tag, ARfD (acute reference dose) 0,9 mg/kg KG/Tag.

Eine an das BfR gerichtete Anfrage, ob dessen Einschätzungen aufgrund eigener Toxizitätsabschätzungen vorgenommen worden seien oder ob sie auf der EFSA-Publikation beruhten, wurde im Oktober 2017 folgendermaßen beantwortet: „Die Begründungen für die Ableitung dieser Grenzwerte sowie die zugrundeliegenden experimentellen Daten können dem abschließenden EFSA-Bericht... entnommen werden.“ Dass diese Datenlage nicht zufriedenstellend ist, wird im Folgenden betrachtet.

### Wie ist die Bewertung der Toxizität zu beurteilen?

Hinsichtlich der Beurteilung der **Human-toxizität** ist zu kritisieren: Die Angaben über Versuche an Nagetieren und Hunden sind im EFSA-Artikel nicht durch Referenzen belegt; es sind darin auch keine Angaben darüber enthalten, wer die Untersucher waren, wo die Versuche vorgenommen worden sind, und letztlich fehlen alle weiteren Angaben, die für eine Beurteilung der Validität erforderlich sind. Solche Daten mit einem Sicherheitsfaktor (genauer muss es heißen: Unsicherheitsfaktor) von 100 zu versehen und damit eine Unbedenklichkeitserklärung (z. B. ADI) zu generieren, ist als toxikologische Information unzureichend.

Fragen nach Langzeitwirkung, Plazenta-transfer, endokriner Disruption und

pränataler Fehlprogrammierung, insbesondere in der Frühschwangerschaft [6] bleiben unbeantwortet und lassen Zweifel und Kritik an der toxikologischen Bewertung von EFSA und BfR fortbestehen.

Zur Frage der **Umwelttoxizität** sei aus einem 2003 von Tingle publizierten Artikel auszugsweise zitiert: „Fipronil wird mit einer Halbwertszeit von 36 Stunden bis 7, 3 Monaten nur langsam in Pflanzen und relativ langsam im Boden abgebaut... Es ist im Boden relativ immobil und hat nur ein geringes Potential, ins Grundwasser zu gelangen. Allerdings ist eines der Hauptbauprodukte, das Fipronildesulfinyl, generell toxischer und langpersistierend mit der Möglichkeit der Bioakkumulation besonders im Fisch... Fipronil ist für Termiten hochtoxisch und hat deshalb eine anhaltende negative Bedeutung für deren Populationen. Deshalb repräsentiert es ein Langzeitrisiko für den Nahrungszyklus... und seine Bedeutung als Nahrungsquelle für höhere Tiere, wie es in Madagaskar schon zu beobachten war... Fipronil ist auch hochtoxisch für Bienen und andere Insekten... Somit wäre es generell unklug, Fipronil ohne ein begleitendes Monitoring der Umwelt und der menschlichen Gesundheit einzusetzen.“ [8].

Da der illegal mit Fipronil kontaminierte Insektizideinsatz vor allem in Legehennen-Ställen mit mehr als 40.000 Tieren erfolgt, stellt sich ferner die wichtige Frage, ob die derzeit praktizierte Massentierhaltung so fortgeführt werden kann. Denn längst nicht in allen EU-Ländern ist die Käfighaltung schon abgeschafft. Verbunden damit ist die Frage, wie umweltschädlich der sehr hohe Eikonsum in der EU, insbesondere auch in Deutschland, ist.

### Informationspolitik in Deutschland und der EU

Neben der kritikwürdigen Beurteilung der Toxizität ist die **Kommunikation** zwi-

schen den Landwirtschaftsministern der Länder und des Bundes in Bezug auf Risiken deutlich verbesserungsbedürftig. So gab es im August teilweise widersprüchliche Aussagen zum Skandalumfang sowie zu dessen gesundheitlicher Bewertung. Und nicht zuletzt müssen EU-weite Konsequenzen für eine bessere Meldepflicht im Lebensmittelbereich gezogen werden. Denn bislang ist diese in der EU nicht einheitlich geregelt. Jedes Land entscheidet selbst und hat seine eigenen Standards. Einige EU-Länder melden sofort, wenn ein verbotener Stoff bei ihnen gefunden wird. Manche Staaten haben wiederum eine andere Risikobewertung und alarmieren erst dann, wenn sie von einer tatsächlichen Gesundheitsgefährdung ausgehen. Laut Stellungnahme der EU-Kommission soll es künftig in jedem EU-Land einen Sonderbeauftragten für die Lebensmittelsicherheit geben, der dafür sorgen soll, dass wichtige Informationen so schnell wie möglich verbreitet werden. Darüber hinaus soll das EU-Schnellwarnsystem RASFF verbessert werden – eine Datenbank für Gefahrenstoffe in Lebensmitteln und Futtermitteln [9].

Allerdings würde das nur bedingt nutzen, wenn – wie Ende Oktober 2017 geschehen – Deutschland und die Niederlande die Veröffentlichung von Informationen zum Fipronil-Skandal blockieren. Die EU-Kommission verweigerte deshalb offiziell eine von der Deutschen Presse-Agentur beantragte Herausgabe der Meldungen und Zahlen, die im Sommer von den Mitgliedsländern in das gemeinsame Schnellwarnsystem RASFF eingegeben worden waren. Offiziell begründeten die deutschen Behörden die Informationssperre mit dem Schutz des Schnellwarnsystems. Wenn Nutzer eine Veröffentlichung ihrer Meldungen befürchten müssten, werde es zu „Verzögerungen bei der Kommunikation“ kom-

men, heißt es in der Stellungnahme an die EU-Kommission. Die niederländischen Behörden geben hingegen ermittlungstaktische Gründe für ihre Ablehnung an. Eine Veröffentlichung der Informationen könnte demnach die Ermittlungen zu dem Skandal „irreversibel schädigen“ [10]. Nur eine juristische Auseinandersetzung würde jetzt zur Durchsetzung des europäischen Informationsfreiheitsgesetzes führen.

### Fazit

Insgesamt zeigen die Vorgänge um den „Fipronil-Eier-Skandal“ erhebliche Missstände in der agrarindustriellen Produktionsweise auf, wie sie in Europa (und wohl weltweit) betrieben wird. Diese beziehen sich auf die Kontroll- und Meldemechanismen, die internationale Kooperation, die Verflechtung von wirtschaftlichen Interessen mit Politik und Verwaltung und letztlich auch auf das Leitbild, unter dem unsere Welt – in diesem Fall landwirtschaftlich – ausgebeutet wird. Begründet wird dies häufig mit den Ansprüchen

und dem Verhalten von Verbrauchern. In der Tat könnte eine Reduktion des immensen Verzehrs von Fleisch-, Milch- und Eiprodukten die dafür notwendige Massentierhaltung zunehmend unprofitabler werden lassen. Die Diskussion über das „Ob und Wann“ muss in einer prinzipiell lern- und wandlungsfähigen Gesellschaft intensiv geführt werden.

Prof. Dr. med. Karl Ernst von Mühlendahl

Kinderumwelt gGmbH der DAKJ e.V.  
[info@uminfo.de](mailto:info@uminfo.de)

Dr. med. Thomas Lob-Corzilius

WAG Umweltmedizin der GPA  
[thlob@uminfo.de](mailto:thlob@uminfo.de)

### Literatur

- 1 Bundesinstitut für Risikobewertung vom 21.8.2017
- 2 <http://www.sueddeutsche.de/wirtschaft/eier-skandal-pflanzengift-fipronil-auch-in-eierli-koer-und-backwaren-1.3700701>
- 3 EFSA Scientific Report. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fipronil. 2006; 65: 1-110.  
<https://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/65r>
- 4 Fahim M et al. Acute Human Self-Poisoning with the N-Phenylpyrazole Insecticide Fipronil-A GABA A-Gated Chloride Channel Blocker. J Toxicol Clin Toxicol. 2004; 42(7): 955–963
- 5 <https://de.wikipedia.org/wiki/Fipronil> (Stand November 2017)
- 6 Mühlendahl KEV. Endokrine Disruptoren: pränatale Entwicklung und Programmierung. Kinder- und Jugendarzt 2017; 48: 636-638
- 7 Mühlendahl KEV. Irrsinn: Was wurde aus den „Dioxineiern“? Kinder- und Jugendarzt 2012; 43: 160
- 8 Tingle CC. Et al. Fipronil: environmental fate, ecotoxicology, and human health concerns. Rev Environ Contam Toxicol. 2003; 176: 1-66
- 9 tagesschau.de 26.09.2017 (EU-Meldepflicht) <http://www.tagesschau.de/ausland/fipronil-skandal-folgen-101.html>
- 10 tagesschau.de 26.10.2017 (Informationsblockade) <http://www.tagesschau.de/ausland/fipronil-113.html>

# Kennen Sie bereits unsere Homepage?



ELTERNRATGEBER

# Hühnereiallergie

Luzie Kremer, Aachen

## Liebe Eltern,

an einer Nahrungsmittelallergie leiden etwa 4% der Säuglinge und Kleinkinder in Deutschland. Eine allergische Reaktion auf Nahrungsmittel kann bedrohlich verlaufen. Daher ist eine umfassende Information der Betroffenen sowie deren Eltern, Verwandten und Betreuer bzw. Lehrer erforderlich.

## Was sind die häufigsten Auslöser einer Nahrungsmittelallergie?

Die Allergie gegen Hühnerei gehört mit Kuhmilch, Soja, Weizen, Erdnuss und Baumüssen zu den häufigsten Nahrungsmittelallergien bei Kleinkindern und Jugendlichen. Oft kommt es bei der Hühnerei-Allergie zu Begriffsverwechslungen. Der klare bzw. weiße Teil wird als Eiklar und der gelbe Anteil als Eidotter bezeichnet. Der Begriff Eiweiß wird in diesem Ratgeber gezielt vermieden, da oftmals bei einer Hühnereiallergie vermutet wird, es dürfe generell kein Eiweiß (Protein) mehr verzehrt werden – tatsächlich aber richtet sich die Allergie nur gegen das Hühnerei, nicht gegen Proteine im Allgemeinen.

## Wie zeigt sich eine Hühnereiallergie?

Allergische Reaktionen auf Hühnerei können sofort nach Verzehr oder Hautkontakt als Nesselausschlag (Urtikaria), Erbrechen, Atemnot und/oder Kreislaufschwäche auftreten. Sie können aber auch bis 48 Stunden später als Ekzemreaktion bei Neurodermitis „verzögert“ auftreten. Manche Kinder zeigen nach versehentlichem

Verzehr eine Sofort- und eine verzögerte Reaktion.

## Diagnose

Das Abwehrsystem des Allergikers bildet spezifische Abwehrstoffe, sog. IgE-Antikörper, gegen einzelne oder mehrere Proteine im jeweiligen Nahrungsmittel (diese Proteine werden dann Allergene genannt). Ist das spezifische IgE gegen Hühnerei erhöht, kann dies ein Hinweis auf eine Allergie sein. Beweisend sind aber erst eindeutig berichtete Reaktionen mit hierzu passenden Laborbefunden oder Hauttestungen.

Die wichtigsten Allergene im Hühnerei sind das hitzestabile Ovomucoid, das durch Einwirkung von Hitze nicht zerstört werden kann und das hitzelabile Ovalbumin, welches durch Kochen oder Backen zerstört wird.

Ist das spezifische IgE auf Hühnerei vorhanden, der IgE-Wert gegen Ovomucoid aber nur gering erhöht oder nicht nachweisbar, kann dies ein Hinweis auf eine Toleranz (Verträglichkeit) gegenüber gebackenen/gekochten Hühnereiprodukten sein. Dies muss aber durch einen oralen Provokationstest gesichert werden, der in der Regel stationär durchgeführt wird. Dem Kind wird dabei unter strenger Überwachung das gebackene Hühnerei in steigenden Mengen verabreicht und somit die Verträglichkeit überprüft. In etwa 50% der Fälle tolerieren Kinder das gebackene Hühnerei bereits, obwohl die Rohei-Allergie noch besteht. Hier bedarf es nach negativer Provokation (also ohne eine allergische Reaktion des Kindes) einer indi-

viduellen Ernährungsberatung darüber, in welcher Art und Weise das Hühnerei nun gegeben werden darf.

## Hühnereifreie Diät

Das Management einer Hühnereiallergie umfasst die strikte Meidung von Hühnerei über mindestens ein Jahr, den Ersatz mit geeigneten Lebensmitteln und den Umgang mit Medikamenten, wenn es zu versehentlichem Verzehr gekommen ist. Die Meidung von Hühnerei stellt, was die Versorgung mit Nährstoffen anbelangt, im Gegensatz zu anderen häufigen Nahrungsmittelallergenen, z.B. Kuhmilch, kein Problem dar. Wichtige Inhaltsstoffe wie biologisch hochwertiges Eiweiß und Vitamin B12 können gut durch andere Lebensmittel tierischer Herkunft ersetzt werden. Sofern weitere Nahrungsmittelallergien gegen Grundnahrungsmittel vorliegen, sollte die individuelle Nährstoffversorgung in regelmäßigen Abständen von einer Ernährungsfachkraft geprüft werden. Wachtel-, Enten- oder Straußeneier sollten ebenfalls gemieden werden, da die Proteine anderer Geflügelarten denen der Hühner sehr ähnlich sind und bei einem Hühnereiallergiker ebenfalls Reaktionen auslösen können.

Allerdings reicht es nicht, auf das Frühstücksei zu verzichten oder ohne Eier zu backen, denn Hühnerei kommt in zahlreichen Lebensmitteln vor: Zum einen kann sich Hühnerei in vielen Nahrungsmitteln wie Frikadellen, Fischstäbchen, Nudeln, Gebäck oder Eiscreme verstecken. Und zum anderen wird es von der Industrie gerne als Binde-, Lockerungs- und Dickungsmittel eingesetzt.

## Kennzeichnung von Hühnerei

### Verpackte Lebensmittel

Nach der Lebensmittel-Informationsverordnung (LMIV) müssen die 14 Hauptallergene auf der Zutatenliste des Produkts gekennzeichnet und hervorgehoben werden. Sie müssen kursiv, fett gedruckt oder unterstrichen sein. Somit fällt es dem Verbraucher leichter, das Vorhandensein seines Allergens zu überprüfen. Auf Begriffe wie Eiweiß, Eipulver, Trockenei, Flüssigeiweiß, Lecithin (Ei) oder Lysozym (Ei) muss geachtet werden. Der Emulgator Lecithin aus Ei muss aber vermutlich nur von hochgradigen Hühnereiallergikern gemieden werden. Das Gleiche gilt für den Konservierungsstoff Lysozym, der aus Hühnereiklar gewonnen wird. Diesen scheinen die meisten Hühnereiallergiker zu vertragen.

### Lose Ware

Auch für lose Ware gilt seit Ende 2014 die Kennzeichnungspflicht. Beim Bäcker, im Restaurant oder im Hotel muss es ausgeschrieben werden, wenn Hühnerei im Produkt als Zutat verwendet wurde. Dies kann mithilfe einer Allergenliste überprüft werden, welche für den Verbraucher zugänglich sein muss.

### „Kann Spuren von Hühnerei enthalten...“

Dieser Hinweis bedeutet, dass Hühnerei zwar rezepturgemäß nicht in dem Produkt enthalten ist, es aber produktionsbedingt zu Verunreinigungen gekommen sein könnte. Wird ein hühnereifreier Keks in einer Fabrik hergestellt, in der davor eihaltige Kekse produziert wurden, kann in dem hühnereifreien Keks dennoch unabsichtlich Hühnerei enthalten sein. Dieser Hinweis ist immer noch freiwillig. Jeder Hersteller entscheidet selber, ob er den Verbrauchern die jeweiligen Kontaminationsgefahren mitteilt. Da eine Spur nicht mengendefiniert ist, kann es sich durch-



aus um eine solche Menge von Hühnereiprotein handeln, die zu allergischen Symptomen führt.

**Lesen Sie immer die Zutatenliste. Bei losen Waren fragen Sie nach der Allergenliste!**

#### Zutatenkennzeichnung bei Nudeln

Zutaten: HARTWEIZENGRIEB, WEIZENMEHL, VOLLEI (10%)

Hühnerei muss gekennzeichnet und **hervorgehoben** werden.

Auf derselben Verpackung ist noch eine weitere Angabe zu finden.

Durchschnittlicher Nährwert pro 100 g, ungekocht:

- Brennwert: 1558 KJ/368 kcal
- Eiweiß/Protein: 15 g
- Kohlenhydrate: 69 g
- Fett: 3,5 g

Der angegebene Eiweißanteil in 100 g hat nichts mit dem Vorhandensein von Hühnerei zu tun. Diese Nährwertangabe ist für Hühnereiallergiker uninteressant!

## Backen ohne Hühnerei

Am häufigsten wird Hühnerei beim Backen vermisst. Viele Teige wie Blätterteig, Hefe- oder Mürbeteig gelingen aber ganz ohne Ei. Es gibt Hersteller, deren Backmischungen immer auch eine Variante der Zubereitung ohne Hühnerei angeben. Der vegane Trend kommt Allergikern ebenfalls mit einer Vielzahl hühnereifreier Produkte zugute. Es gibt inzwischen eine Reihe von

hühnereifreien Mayonnaisen, Backwaren und Nudeln. Ei-Ersatzpulver findet sich mittlerweile in Reformhäusern und in gut sortierten Supermärkten.

Passende Rezepte für Kinderklassiker wie beispielsweise Waffeln, Pfannkuchen oder Kaiserschmarrn kann Ihnen die Ernährungsfachkraft in der Beratung nennen.

## Notfallapotheke

Bei Kindern mit schwerer Hühnereiallergie wird Ihr Kinder- und Jugendarzt zusätzlich eine Notfallapotheke verordnen, die ein Antihistaminikum, ein Kortisonpräparat und evtl. auch Adrenalin enthält. Über den Einsatz dieser Medikamente wird Ihr Arzt Sie genau informieren.

## Prognose

Bei 60–80% aller Kleinkinder mit Hühnereiallergie verändern sich die Reaktionen des Immunsystems im Verlauf der Zeit so, dass sie im Schulkindalter nicht mehr allergisch auf Hühnerei reagieren. Diese Veränderungen des Immunsystems bezeichnen Ärzte als Toleranz. Oft wird das gebackene Ei deutlich früher vertragen als das Rohei. Wird das gebackene Hühnerei regelmäßig gegeben, scheint dies eine positive Auswirkung auf die Toleranz gegenüber dem Rohei zu haben. Abfallende spezifische IgE-Antikörper bei Bluttests können einen Hinweis auf eine Toleranzentwicklung geben. Es ist also durchaus sinnvoll im Laufe der Jahre unter ärztlicher Beratung immer wieder zu testen bzw. zu probieren, ob ein Kind nun doch wieder Hühnerei problemlos zu sich nehmen kann.

#### Luzie Kremer

Oekotrophologin  
Praxis für Ernährungstherapie  
Rathausstraße 10 | 52072 Aachen  
[kremer@ernaehrungstherapie-aachen.de](mailto:kremer@ernaehrungstherapie-aachen.de)

## TAGUNGEN UND TERMINE

**Kompaktkurs „Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung“ der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd e.V. (AGPAS)**

**2./3. Februar 2018, Nürnberg**

Leitung:

Dr. med. Irena Neustädter, Nürnberg

Information: RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, Christina Behring, [behring@rg-web.de](mailto:behring@rg-web.de),  
<http://rg-web.de>

**Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA)**

**2./3. März 2018, Wörlitz**

Leitung:

Dr. med. Antje Nordwig, Dresden-Neustadt  
 Information: Intercom Dresden GmbH, Silke Wolf, [swolf@intercom.de](mailto:swolf@intercom.de)

**15. Gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V. (AGAS) und der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e.V. (AGNES)**

**9./10. März 2018, Bielefeld**

Leitung: Katharina Hagemeister, Bielefeld;

Dr. med. Michael Weißhaar, Bielefeld

Information: DI-Text, Frank Digel,  
[digel.f@t-online.de](mailto:digel.f@t-online.de), [www.di-text.de](http://www.di-text.de)

**Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie“ der Norddeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (nappa)**

**13./14. April 2018, Bad Zwischenahn**

Leitung:

Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Oldenburg

Information: DI-Text, Frank Digel,  
[digel.f@t-online.de](mailto:digel.f@t-online.de), [www.di-text.de](http://www.di-text.de)

**Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie“ der Norddeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (nappa)**

**4./5. Mai 2018, Bad Zwischenahn**

Leitung:

Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Oldenburg

Information: DI-Text, Frank Digel,  
[digel.f@t-online.de](mailto:digel.f@t-online.de), [www.di-text.de](http://www.di-text.de)

**27. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA)**

**1.–3. Juni 2018, Nauen**

Leitung:

PD Dr. med. Michael Barker, Berlin

Information: Intercom Dresden GmbH, Silke Wolf, [swolf@intercom.de](mailto:swolf@intercom.de)



## SAVE THE DATE

**13. Deutscher Allergiekongress (DAK)**  
**27.–29. September 2018, Dresden**

Kongresspräsidenten:

Prof. Dr. med. Christian Vogelberg,

Dr. med. Lars Lange

Information: wikonect GmbH,

[info@wikonect.de](mailto:info@wikonect.de), [www.wikonect.de](http://www.wikonect.de)

Schwerpunktthema der nächsten Ausgabe

## Asthma

Die Ausgabe 02/2018  
 wird am 3. April 2018 erscheinen.