



Nahrungsmittelallergien im Kindesalter

Nahrungsmittelallergien im Kindesalter

Nahrungsmittelallergien können sich unterschiedlich präsentieren. Zum einen kann zwischen einer primären, frühkindlichen Nahrungsmittelallergie und einer sekundären, pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie unterschieden werden [1]. Primäre Nahrungsmittelallergien entstehen primär infolge gastrointestinaler oder kutaner Sensibilisierungen auf vorwiegend stabile Nahrungsmittelallergene, wohingegen sich eine sekundäre Nahrungsmittelallergie infolge einer Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen (z. B. Pollenallergenen) mit anschließenden Reaktionen (sog. Kreuzallergien) auf strukturverwandte, häufig instabile Allergene in (pflanzlichen) Lebensmitteln entwickelt [1]. Innerhalb der primären Nahrungsmittelallergie kommt die Soforttypreaktion am häufigsten vor. Sie ist in der Regel IgE-vermittelt. Daneben gibt es noch Ekzemverschlechterungen bei Kindern mit atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergien mit Manifestationen im Gastrointestinaltrakt. Dieses Manuskript fokussiert auf die IgE-vermittelten Soforttypreaktionen. Es werden im Folgenden Klinik, Diagnostik, Therapie und Präventionsmöglichkeiten diskutiert.

Klinik

Primäre Nahrungsmittelallergien kommen besonders häufig bei Kindern mit atopischer Dermatitis vor [2]. Bei diesen Patienten kommt es dennoch häufiger zu einer Soforttypreaktion als zu einer Verschlechterung des Ekzems [3]. Bei der

Soforttypreaktion kann jedes Organsystem involviert sein. Am häufigsten finden sich urtikarielle Reaktionen oder ein Quincke-Ödem an der Haut [4]. Neben der Haut sind oft auch der Gastrointestinaltrakt, die Atemwege und seltener das Herz-Kreislauf-System betroffen [4]. Es können ein oder mehrere Organsysteme gleichzeitig involviert sein. Allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel können mild verlaufen, aber auch zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen führen. Im Kindesalter sind Hühnerei, Kuhmilch und Erdnuss die häufigsten Auslöser allergischer Reaktionen, wobei Erdnuss am häufigsten zu Anaphylaxie führt [5]. Dies könnte durch die häufige Beteiligung der unteren Atemwege bei allergischen Reaktionen auf Erdnuss erklärt werden [4]. Zu einer Verschlechterung des Ekzems kommt es vor allem nach dem Genuss von Soja oder Weizen [4]. Eine Nahrungsmittelallergie kann die Lebensqualität stark einschränken und in seltenen Fällen tödlich verlaufen [1].

Diagnostik

Für die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie sollten eine klare und reproduzierbare Assoziation der Beschwerden zur Aufnahme definierter Nahrungsmittel und eine Besserung der Symptome bei Karenz in Verbindung mit einer IgE-Sensibilisierung vorliegen [1].

Anamnese

Die strukturierte Anamnese soll Auslöser, den Zeitverlauf, Symptome, Schweregrad, Reproduzierbarkeit, Risiko- und Augmentationsfaktoren, die Famili-

enanamnese, Begleiterkrankungen und andere allergische Erkrankungen berücksichtigen [1]. Berichten Eltern von typischen Symptomen wie Urtikaria, Quincke-Ödem, Erbrechen, pfeifender Atmung oder Atemnot innerhalb von zwei Stunden nach dem Essen eines bisher nicht verzehrten Nahrungsmittels, wie zum Beispiel des ersten Milchbreis oder des ersten Erdnussflips, so ist dieses hochgradig verdächtig auf eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie, insbesondere wenn die Patienten noch eine atopische Dermatitis haben oder hatten.

Nachweis einer allergischen Sensibilisierung

Spezifische Tests auf IgE-Sensibilisierungen sollen durch die Anamnese gelenkt werden [1]. Bei Verdacht auf eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie ist der Nachweis einer Sensibilisierung ein wichtiger Baustein in der Diagnostik [6]. Hierfür können ein Hautpricktest durchgeführt oder nahrungsmittelspezifische IgE-Antikörper im Serum bestimmt werden [6]. Der Hautpricktest ist in der Regel einfach anzuwenden und liefert sofort Ergebnisse. Die Indikation zur Bestimmung von nahrungsmittelspezifischen IgE-Antikörpern besteht vor allem bei anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese. In der Regel reicht eines von beiden Testverfahren, da sie im Prinzip gleichwertig sind. Allerdings konnte für die Kuhmilch- und Hühnereiallergie gezeigt werden, dass die Ergebnisse nur schlecht korrelieren. Bei jedem vierten Kind mit Kuhmilchallergie und jedem 10. Kind mit Hühnereiallergie war eines der beiden Testverfahren falsch negativ

[7]. Daher sollte bei einem Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie, bei fehlendem Nachweis einer Sensibilisierung, als nächster Schritt der jeweils alternative Test angewandt werden [7]. Das heißt, dass bei fehlendem Nachweis von spezifischem Serum-IgE ein Hautpricktest durchgeführt werden sollte und umgekehrt. Des Weiteren konnte für Hühnerei und Kuhmilch gezeigt werden, dass die Höhe des spezifischen IgE [3], wie auch der Durchmesser der Quaddel beim Hautpricktest [8], mit der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Reaktion positiv korreliert. Gleiches gilt auch für die Erdnuss [9].

Gerade bei der Erdnuss- und Baumnussallergie kommt aber das Problem hinzu, dass Patienten mit einer Sensibilisierung gegen Birkenpollen Kreuzallergene in der Erdnuss und Baumnüssen erkennen. Bei Birkenpollenallergikern ist die Sensibilisierung gegen Erdnussextrakt häufig auf Bet-v-1-bedingte Kreuzreaktionen zurückzuführen [10]. Es handelt sich hierbei häufig um eine klinisch nicht relevante Kreuzsensibilisierung. Sensibilisierungen gegen die Speicherproteine der Erdnuss sind hingegen charakteristisch für eine früh im Kindesalter einsetzende Erdnussallergie, die langfristig über Jahrzehnte persistieren und häufig zu schweren Reaktionen führen kann [10]. Ähnliches gilt auch für die Haselnuss und andere Baumnüsse. Es konnte gezeigt werden, dass die komponentenbasierte Diagnostik bei v. a. Erdnuss- und Haselnussallergie hilfreich ist [11]. Ara-h-2- und Cor-a-14-spezifisches IgE zeigte die beste Assoziation mit systemischen Reaktionen auf Erdnuss und Haselnuss im Rahmen von oralen Nahrungsmittelprovokationen [11]. Die Bestimmung von Gesamt-IgE scheint in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie keinen großen zusätzlichen Wert zu bringen [12]. Es sollte jedoch beachtet werden, dass die Wertigkeit des spezifischen IgE in der Vorhersage einer positiven Provokation abhängig von zahlreichen Faktoren wie Alter und Grunderkrankung ist, weswegen die Diagnose Nahrungsmittelallergie nicht nur aufgrund eines Zahlenwertes erfolgen sollte [13].

Es ist wichtig anzumerken, dass die Bestimmung von spezifischem IgG4 keinen Stellenwert in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie hat, sondern allenfalls einen Hinweis auf eine Toleranz geben kann und daher in der Diagnostik nicht durchgeführt werden sollte [14].

Orale Nahrungsmittelprovokation

Die orale Nahrungsmittelprovokation (besonders doppelblind plazebokontrolliert durchgeführt) ist der Goldstandard in der Diagnostik IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien [1]. Eine Sensibilisierung alleine beweist nicht das Vorliegen einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie. Nur die Kombination mit einer klaren Anamnese führt zur Diagnose. Ansonsten ist die Durchführung einer oralen Nahrungsmittelprovokation sinnvoll oder notwendig. Bei einer kürzlich durchgemachten Anaphylaxie mit klarem Auslöser sollten orale Nahrungsmittelprovokationen nicht durchgeführt werden [6]. Sie sind aber sinnvoll, wenn der Auslöser unklar ist oder die Reaktion nicht eindeutig war. Des Weiteren dienen sie in regelmäßigen Abständen zur Überprüfung der klinischen Relevanz bei bekannter Nahrungsmittelallergie. Orale Nahrungsmittelprovokationen sollten standardisiert erfolgen [15, 16]. In der Regel erfolgt die Verabreichung der Provokationsmahlzeiten titriert im Abstand von 30 Minuten, wobei die Steigerung semi-logarithmisch erfolgt (z. B. 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg, 1000 mg, 3000 mg Erdnussprotein), um die Gefahr von schweren allergischen Reaktionen zu minimieren [16]. Die doppelblind plazebokontrollierte Provokation stellt den Goldstandard dar; hierbei werden Plazebo und Allergen an verschiedenen Tagen in randomisierter Reihenfolge gegeben. Eine kumulative Gabe, bei der die Kinder einmalig die Gesamtmenge des Nahrungsmittels an einem anderen Tag bekommen, ist notwendig, da ungefähr 10 % der Patienten erst auf diese Gesamtmenge und nicht auf die titrierte Provokation reagieren [17]. Da es bei oralen Nahrungsmittelprovokationen zu schweren Soforttypreaktionen kommen kann, sollten diese bei nachgewiesener Sensibilisierung nie zu Hause,

sondern immer unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass durch die orale Nahrungsmittelprovokation, unabhängig von dem Ergebnis der Provokation, die krankheitsspezifische Lebensqualität der Eltern und Kinder gesteigert wurde [18].

Therapie

Eliminationsdiät

Das strikte Meiden des Allergens ist die einzige anerkannte Therapieoption. Hierfür ist in der Regel eine Beratung durch eine erfahrene Ernährungsfachkraft notwendig, damit diese erfolgreich durchgeführt werden kann. Laut EU-Kennzeichnungsverordnung müssen die wichtigsten Nahrungsmittelallergene bei verpackter Ware auf der Verpackung gekennzeichnet und seit Ende 2014 auch genau benannt und optisch hervorgehoben werden. Bei loser Ware, wie sie in Bäckereien oder Eisdielen erhältlich sind, galt dies lange nicht. Es konnte gezeigt werden, dass diese Ware für den allergischen Verbraucher nicht sicher ist. So konnten in Bäckereiprodukten größere Mengen an Kuhmilch nachgewiesen werden, obwohl diese Ware als „kuhmilchfrei“ verkauft worden war [19]. Seit Ende 2014 unterliegt auch lose Ware der Kennzeichnungspflicht. Ob sich hierdurch der Zustand gebessert hat, muss noch gezeigt werden. Das größte Problem ist nach wie vor der sogenannte „Spurenhinweis“ auf Verpackungen. Hierfür gibt es bisher keine gesetzliche Regelung, und ein fehlender Warnhinweis bedeutet nicht, dass das Produkt allergenfrei ist. Oft hilft nur der Kontakt zum Hersteller. Zudem finden sich unterschiedliche Formulierungen auf der Verpackung (z. B. „hergestellt in einem Betrieb, der auch Erdnuss verarbeitet“ oder „kann Spuren von Hühnerei enthalten“), die aber nicht mit der Wahrscheinlichkeit, dass ein Allergen enthalten ist, oder mit der Menge korrelieren. In der Regel scheint die Allergenkennzeichnung bei großen Firmen besser als bei kleinen Firmen [20].

K. Beyer · B. Niggemann

Nahrungsmittelallergien im Kindesalter**Zusammenfassung**

Die IgE-vermittelte Soforttypreaktion ist die häufigste Form der Nahrungsmittelallergie im Kindesalter. Es werden hierbei primäre (vorwiegend frühkindliche) und sekundäre (vorwiegend pollenassoziierte) Allergien, die in ihrer Schwere unterschiedlich verlaufen, unterschieden. Hühnerei, Kuhmilch und Erdnuss sind hierbei häufige Auslöser der primären Nahrungsmittelallergie. Während die Hühnerei- und Kuhmilchallergie eine gute Prognose haben, bleibt die Erdnussallergie häufig lebenslang bestehen. Für die Diagnostik sind die Anamnese, der Nachweis einer Sensibilisierung und ggf. eine orale Nahrungsmittelprovokation notwendig. Insbesondere bei der Erdnuss- und Haselnussallergie hat sich die komponentenbasierte Diagnostik, bei der spezifisches IgE gegen einzelne Allergene (z. B. Ara h 2) gemessen wird, als hilfreich

erwiesen. In Bezug auf die Therapie ist die Eliminationsdiät nach wie vor das einzige anerkannte Verfahren. Die Beratung durch eine Ernährungsfachkraft ist hierbei hilfreich. Patienten mit erhöhtem Anaphylaxierisiko benötigen ein entsprechendes Notfallset, inklusive eines Adrenalinautoinjektors. Eine Instruktion im Umgang mit dem Autoinjektor sollte bei Verordnung erfolgen und ein Anaphylaxie-Pass ausgestellt werden. Des Weiteren ist die Teilnahme der Patienten bzw. ihrer Betreuer an einem Anaphylaxie-Schulungskurs zu empfehlen. Kausale Therapien wie die orale, sublinguale oder epikutane Immuntherapie sind zurzeit in der Entwicklung. In Bezug auf die Prävention der Nahrungsmittelallergie konnte gezeigt werden, dass es für einen präventiven Effekt einer diätetischen Restriktion durch Meidung

potenter Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr keine Belege gibt. Inwieweit jedoch die frühzeitige Gabe präventiv und sicher ist, wird gerade in großen kontrollierten Interventionsstudien untersucht. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Entwicklung einer Erdnussallergie in Säuglingen mit schwerer atopischer Dermatitis und/oder Hühnereiallergie in einem Land mit hoher Prävalenz durch die frühzeitige Gabe im 4.–11. Lebensmonat verringert werden konnte, wenn die Kinder nicht bereits allergisch waren.

Schlüsselwörter

Nahrungsmittelallergie · Anaphylaxie · Diagnostik · Immuntherapie · Prävention

Food allergy in childhood**Abstract**

IgE-mediated immediate type reactions are the most common form of food allergy in childhood. Primary (often in early childhood) and secondary (often pollen-associated) allergies can be distinguished by their level of severity. Hen's egg, cow's milk and peanut are the most common elicitors of primary food allergy. Tolerance development in hen's egg and cow's milk allergy happens frequently whereas peanut allergy tends toward a lifelong disease. For the diagnostic patient history, detection of sensitization and (in many cases) oral food challenges are necessary. Especially in peanut and hazelnut allergy component-resolved diagnostic (measurement of specific IgE to individual

allergens, e. g. Ara h 2) seem to be helpful. In regard to therapy elimination diet is still the only approved approach. Patient education through dieticians is extremely helpful in this regard. Patients at risk for anaphylactic reactions need to carry emergency medications including an adrenaline auto-injector. Instruction on the usage of the adrenaline auto-injector should take place and a written management plan handed to the patient. Moreover, patients or caregivers should be encouraged to attending a structured educational intervention on knowledge and emergency management. In parallel, causal therapeutic options such as oral, sublingual or epicutaneous immunotherapies are currently

under development. In regard to prevention of food allergy current guidelines no longer advise to avoid highly allergenic foods. Current intervention studies are investigating whether early introduction of highly allergic foods is effective and safe to prevent food allergy. It was recently shown that peanut introduction between 4 and 11 months of age in infants with severe atopic dermatitis and/or hen's egg allergy (if they are not already peanut allergic) prevents peanut allergy in a country with high prevalence.

Keywords

Food hypersensitivity · Anaphylaxis · Diagnostic · Immunotherapy · Prevention

Medikamentöse Therapie bei akzidentellen Reaktionen

Leider kann es trotz intensiver Beratung zu akzidentellen Reaktionen kommen. Ursache hierfür können Fehler des Patienten oder der Betreuer sein, aber auch Fehler der Verkäufer, Kellner oder der Lebensmittelindustrie. Daher sollten Patienten, die ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen haben, ein Notfallset inklusive eines Adrenalinautoinjektors erhalten [21, 22]. Zu diesen nah-

rungsmittelallergischen Patienten gehören u. a. [23]:

- Patienten mit systemischer allergischer Reaktion und Bronchialasthma,
- Patienten mit zunehmender Schwere der Symptome einer systemischen allergischen Reaktion,
- Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen in der Vergangenheit auf ein Allergen, das sich nicht mit Sicherheit meiden lässt,

- Patienten mit systemischer allergischer Reaktion auf potente Allergene, z. B. Erdnuss, Baumnuss, Sesam,
- Patienten, die auf kleinste Mengen reagieren.

Bei Erstverordnung ist eine Instruktion durch den Arzt über die Handhabung des Adrenalinautoinjektors notwendig, die regelmäßig aufgefrischt werden muss. Es sollte ein Anaphylaxie-Pass ausgestellt werden, der einheitlich in ganz Deutschland ist und von allen allergologischen

Fachgesellschaften konsentiert wurde. Dieser Anaphylaxie-Pass ist u. a. bei PINA e. V. (www.pina-infoline.de) als auch beim DAAB e. V. (www.daab.de) erhältlich. In dem Pass können die Patienten klar ersehen, bei welchen Symptomen sie welche Medikamente verwenden sollen. Um die richtige Verhaltensweise und den selbstständigen Umgang mit den Notfallmedikamenten zu trainieren, wurde in Deutschland eine Anaphylaxieschulung (www.anaphylaxieschulung.de) aufgebaut. Diese kann für Eltern und Kinder eine hilfreiche Unterstützung sein. Im Rahmen der Schulung werden Präventionsmaßnahmen für anaphylaktische Reaktionen gemeinsam mit Klinikern, Psychologen und Ernährungsfachkräften erarbeitet und verschiedene Notfallsituationen in Rollenspielen geübt, um mit zukünftigen Notfallsituationen besser umgehen zu können. Es konnte gezeigt werden, dass sich hierdurch nicht nur das Wissen und die Kompetenz, im Notfall richtig zu handeln, signifikant verbesserte, sondern sich auch die Angst der Eltern signifikant verringerte [24].

Spezifische Immuntherapie

Bis heute gibt es keine kausale Therapieoption der Nahrungsmittelallergie. In Bezug auf die spezifische Immuntherapie werden seit einigen Jahren auch kontrollierte Studien durchgeführt. Die orale Immuntherapie ist hierbei ein vielversprechender Weg. Weitere Möglichkeiten sind die sublinguale oder epikutane Immuntherapie. Die epikutane und die orale Immuntherapie werden zurzeit in einer Phase-3-Studie bei Patienten mit Erdnussallergie näher untersucht.

Natürlicher Krankheitsverlauf

Die Prognose für Patienten mit Nahrungsmittelallergie ist extrem abhängig vom Allergen, auf das die Patienten reagieren. Für die Kuhmilch- und Hühnereiallergie konnte gezeigt werden, dass beide eine sehr gute Prognose haben. In einer großen Europäischen Geburtskohorte haben 57 % der Kinder mit einer IgE-vermittelten Kuhmilchallergie diese innerhalb von einem Jahr wieder verloren [25]. Bei der Hühnereiallergie war die

Hälfte der Kinder innerhalb von einem Jahr tolerant [26]. Im Gegensatz dazu hat die Erdnussallergie eine schlechte Prognose. Hier konnte gezeigt werden, dass nur jeder 5. Patient innerhalb von drei Jahren tolerant wurde [27].

Prävention

Die Verhinderung einer Erkrankung hat nach wie vor den höchsten Stellenwert. In Bezug auf die Nahrungsmittelallergie wird zurzeit vor allem der optimale Zeitpunkt der Einführung von hochpotenten Nahrungsmittelallergenen diskutiert. Wie auch in der deutschen S3-Leitlinie ausgeführt, gibt es für einen präventiven Effekt einer diätetischen Restriktion durch Meidung potenter Nahrungsmittelallergene in der Beikost im ersten Lebensjahr keine Belege; diese sollte deshalb nicht erfolgen [28]. Eine ähnliche Aussage macht auch die „Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie“, wobei hier aber auch gesagt wird, dass es für den protektiven Effekt durch eine frühzeitige Gabe keine Belege gibt [29].

Seit dem Erscheinen der Leitlinien hat eine randomisierte Interventionsstudie aus dem Hochprävalenzland England in Bezug auf die Erdnussallergie zeigen können, dass durch die frühzeitige Gabe von Erdnuss im Alter von 4–11 Monaten in Form von Erdnussflips oder Erdnussbutter bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis, die noch keine Erdnussallergie hatten, das Risiko für das Auftreten einer Erdnussallergie um 80 % gesenkt werden konnte [30]. Ob sich diese Ergebnisse auch auf Kinder mit nur leichter oder mittelschwerer atopischer Dermatitis oder gar auf die Gesamtbevölkerung übertragen lassen, ist nicht geklärt. Des Weiteren weiß man nicht, was geschehen würde, wenn ein ähnliches Vorgehen in Ländern durchgeführt würde, in denen es kaum Patienten mit einer Erdnussallergie gibt. Letztlich ist auch unklar, ob sich diese Ergebnisse auch auf andere Nahrungsmittelallergene übertragen lassen. Daher wurde eine vorläufige Empfehlung von Vertretern verschiedener allergologischer Fachgesellschaften weltweit ausgesprochen, die frühzeitige Gabe von Erdnussprodukten nur für Patienten mit

schwerer atopischer Dermatitis in Ländern mit einer hohen Prävalenz von Erdnussallergie zu empfehlen und die Kinder vorher auf eine bereits vorhandene Sensibilisierung zu testen [31].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. K. Beyer

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin,
Deutschland
kirsten.beyer@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Beyer und B. Niggemann stehen im Beschäftigungsverhältnis der Charité Universitätsmedizin Berlin. K. Beyer erhielt Honorare für Beratertätigkeit oder Vorträge von Danone, Nestlé, Meda Pharma, Bausch & Lomb, ALK, Novartis, Unilever, AllergoPharma, HAL, Aimmune und MedUpdate, B. Niggemann für Vorträge von AllergoPharma, InfectoPharm, Meda Pharma, Nutricia. Sie erhielten Forschungsgelder von der Europäischen Union, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Food Allergy & Anaphylaxis Network, Bea-Stiftung (www.bea-stiftung.com), Danone, Hipp, Hycor, ThermoFischer, DST Diagnostische Systeme & Technologien GmbH, Aimmune, DBV.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Originaldaten von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Worm PDM, Reese I, Ballmer-Weber B et al (2015) Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int* 24:256–293
2. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ et al (2015) Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 45:255–264
3. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege AK et al (2005) The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 35:268–273
4. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K (2012) Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 130:549–551
5. Worm M, Eckermann O, Dölle S et al (2014) Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 111:367–375
6. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al (2014) EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 69:1008–1025
7. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K (2012) Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and

- hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy* 42:1266–1272
8. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C et al (2005) The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 35:1220–1226
 9. Sampson HA (2001) Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 107:891–896
 10. Lange L, Beyer K, Kleine-Tebbe J (2014) Benefits and limitations of molecular diagnostics in peanut allergy: Part 14 of the series Molecular Allergy. *Allergo J Int* 23:158–163
 11. Beyer K, Grabenhenrich L, Beder A et al (2015) Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 70:90–98
 12. Mehl A, Verstege A, Staden U et al (2005) Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy* 60:1034–1039
 13. Asarjov A, Östblom E, Ahlstedt S et al (2010) Reported symptoms to peanut between 4 and 8 years among children sensitized to peanut and birch pollen – results from the BAMSE birth cohort. *Allergy* 65:213–219
 14. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK et al (2008) Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 63:793–796
 15. Niggemann B, Beyer K (2007) Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45:399–404
 16. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C et al (2012) Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 130:1260–1274
 17. Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Müller V, Beyer K (2012) Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 130:261–263
 18. Knibb RC, Ibrahim NF, Stiefel G et al (2012) The psychological impact of diagnostic food challenges to confirm the resolution of peanut or tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 42:451–459
 19. Trendelenburg V, Enzian N, Bellach J, Schnadt S, Niggemann B, Beyer K (2015) Detection of relevant amounts of cow's milk protein in non-pre-packed bakery products sold as cow's milk-free. *Allergy* 70:591–597
 20. Ford LS, Taylor SL, Pacenza R, Niemann LM, Lambrecht DM, Sicherer SH (2010) Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut. *J Allergy Clin Immunol* 126:384–385
 21. Niggemann B, Beyer K (2012) Adrenaline autoinjectors in food allergy: in for a cent, in for a euro? *Pediatr Allergy Immunol* 23:506–508
 22. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández-Rivas M et al (2014) Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 69:1026–1045
 23. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J et al (2014) Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology [DGAKI], the Association of German Allergologists [AeDA], the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine [GPA], the German Academy of Allergy and Environmental Medicine [DAAU], the German Professional Association of Pediatricians [BVKJ], the Austrian Society for Allergy and Immunology [ÖGAI], the Swiss Society for Allergy and Immunology [SGAI], the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine [DGAI], the German Society of Pharmacology [DGP], the German Society for Psychosomatic Medicine [DGPM], the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education [AGATE] and the patient organization German Allergy and Asthma Association [DAAB]. *Allergo J Int* 23:96–112
 24. Brockow K, Schallmayer S, Beyer K et al (2015) Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy* 70:227–235
 25. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE et al (2016) Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 71:350–357
 26. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L et al (2016) Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life – the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy* 71:350–357
 27. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC et al (2015) Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 135:1257–1266
 28. Schäfer T, Bauer CP, Beyer K, Bufe A, Friedrichs F, Gielert U et al (2014) S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update: Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Allergo J Int* 23:186–199
 29. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Toit G du et al (2014) EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 69:590–601
 30. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF et al (2015) Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1414850
 31. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan E, Muraro A et al (2015) Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 136:258–261