

Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis

Bis zu einem Drittel der Kinder mit schwererer Ausprägung einer atopischen Dermatitis und deutlich seltener Erwachsene leiden zusätzlich an einer Nahrungsmittelallergie. Diese kann sich bei diesen Patienten nicht nur als eine klassische Nahrungsmittelallergie mit Symptomen einer Soforttypreaktion äußern, sondern sich auch als Verschlechterung der atopischen Dermatitis manifestieren. Letztere Reaktionsform erfordert aufgrund der zeitlichen Verzögerung zwischen Nahrungsaufnahme und klinischer Reaktion besonders genaue Kenntnis über mögliche Auslöser und diagnostische Methoden. Dieser Beitrag soll einen Überblick zu häufigen Allergenen und pathogenetischen Mechanismen geben, aber ebenso aktuelle Informationen über Prävalenz und Präventionsmaßnahmen darlegen.

Bei der atopischen Dermatitis (AD) handelt es sich um eine in Schüben verlaufende chronisch entzündliche Hauterkrankung.

Zahlreiche exogene Einflussfaktoren wie saisonale oder perenniale Allergene, aber auch endogene Bedingungen, wie z. B. eine genetische Prädisposition oder Genpolymorphismen, konnten bereits identifiziert werden. Diese Tatsache zeigt auch, dass die Genese der AD multifaktoriell ist. Ein Teil der Betroffenen leidet zusätzlich auch an einer Nahrungsmittelallergie. Hierbei ist die Datenlage zu Kindern besser im Vergleich zu erwachsenen Patienten. Insgesamt aber fokussierten Studien zu diesem Thema häufig eher

auf das Vorkommen von Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittelallergene und weniger auf tatsächlich klinisch relevante Nahrungsmittelallergien. Zudem ist die Pathogenese der Nahrungsmittelallergie bei Patienten mit AD noch nicht vollständig geklärt.

Vornehmlich tierexperimentelle Studien liefern Hinweise dafür, dass Defekte sowohl der epidermalen als auch der Darmbarrierefunktion eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel infolge epikutaner und gastrointestinaler Exposition erleichtern. Allerdings ist die Relevanz solcher Barriere-defekte für die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien bei AD-Patienten noch nicht abschließend geklärt. Tiefgreifendere Kenntnisse über die Pathogenese von Nahrungsmittelallergien bei Patienten mit AD sind sowohl für die Identifikation von effektiven Präventionsstrategien als auch für das Verständnis des Zusammenhanges von AD und Nahrungsmittelallergien erforderlich.

Prävalenz und Krankheitsverlauf

Ungefähr ein Drittel der Kinder mit schwererer Ausprägung einer AD [26, 61] und eine Minderheit erkrankter erwachsener Patienten leiden zusätzlich an einer Nahrungsmittelallergie. Die Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie – insbesondere einer allergischen Spättypreaktion – ist nach wie vor auch unter Berücksichtigung neuester Studienergebnisse aufwendig. Die Durchführung einer doppelblinden, placebokontrollierten oralen Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) am Ende der diagnostischen Kette ist weiterhin als „Goldstandard“ in der Diagnostik

einer Nahrungsmittelallergie (bei AD) definiert. Die Durchführung einer DBPCFC ist sowohl mit einem hohen personellen Aufwand im klinischen Alltag als auch mit einem beachtlichen Zeitaufwand für die betroffenen Patienten verbunden. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass wissenschaftliche Studien vornehmlich zu IgE-vermittelten Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel vorliegen und weniger die Untersuchung der klinischen Relevanz dieser Sensibilisierungen im Vordergrund steht.

» Doppelblinde, placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation ist „Goldstandard“ in der Diagnostik

In diesem Zusammenhang ist auch die Identifikation von möglichen Vorhersagekriterien für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie bei AD von großem Interesse. Hill et al. [28] aus der EPAAC-Studiengruppe führten eine internationale Kohortenstudie mit 2184 Kindern zur Korrelation zwischen IgE-Titern und AD durch. Hierbei zeigte sich, dass hohe spezifische IgE-Titer (d. h. in Abhängigkeit vom Nahrungsmittel definierte sog. „High-risk-IgE-Titer“) gegenüber Kuhmilch, Hühnerei und/oder Erdnuss am häufigsten bei den Säuglingen zu beob-

Grundlage dieses Artikels ist ein durch unsere Arbeitsgruppe 2011 zu diesem Thema veröffentlichter Artikel im Fachblatt *Current Allergy and Asthma Reports*, der durch aktuelle Literatur ergänzt wurde [Curr Allergy Asthma Rep 2011 Aug; 11(4):284–291].

achten waren, bei denen sich ein Ekzem vor dem vollendeten 3. Lebensmonat manifestiert hatte. Hatte sich ein Ekzem dagegen erst nach dem 12. Lebensmonat entwickelt, war das Vorkommen dieser „High-risk-IgE-Titer“ am geringsten. Kinder mit Hochrisiko-IgE-Titern waren außerdem besonders schwer an AD erkrankt. Je früher sich demnach ein Ekzem bei Kindern manifestiert und je schwerer dieses ausgeprägt ist, desto häufiger lassen sich besonders hohe IgE-Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel beobachten. Weiterführende Untersuchungen zur klinischen Relevanz der IgE-Titer in dieser Risikogruppe sind wünschenswert, um Diagnose- und Verhaltensempfehlungen für die Praxis entwickeln zu können.

Interessant sind daher die Ergebnisse einer umfangreichen prospektiven Geburtskohortenstudie, in der die Assoziation zwischen einer frühen IgE-Sensibilisierung und der Entwicklung einer allergischen Erkrankung im Alter von 6 Jahren näher analysiert wurde [35]. Anamnese, körperliche Untersuchung, Hautpricktests und Bestimmung der IgE-Titer erfolgten hierbei in regelmäßigen Abständen von Geburt an bis zu einem Alter von 72 Monaten. Das frühe Auftreten einer IgE-Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel (3. bis 18. Lebensmonat) war signifikant assoziiert mit dem Vorkommen einer AD und eines Asthma bronchiale im Alter von 6 Jahren. Auch war jeweils die Mehrheit der Kinder, die mit 6 Jahren sensibilisiert waren und an AD, Asthma bronchiale oder an einer allergischen Rhinokonjunktivitis litten, bereits mit 6 Monaten gegen Nahrungsmittel sensibilisiert gewesen. Demzufolge scheint eine frühe Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel hinweisend für das Manifestationsrisiko einer späteren allergischen Erkrankung zu sein.

Erfreulicherweise wurden in einer weiteren Studie zur selben Geburtskohorte auch Nahrungsmittelprovokationen durchgeführt [17]. In dieser Geburtskohortenstudie ließ sich anhand von Nahrungsmittelprovokationen eine 6-Jahres-Inzidenz einer Nahrungsmittelallergie von 3,7% (20/534) feststellen. Bei 18 dieser 20 Kinder wurde in diesem Zeitraum mindestens 1-mal die Diagnose einer AD gestellt. Demnach litten fast alle Kinder,

bei denen eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert wurde, auch an einer AD.

Im Hinblick auf die Gruppe der Kinder, bei denen primär die Diagnose einer AD gestellt wurde, konnte bei 15% zusätzlich eine Nahrungsmittelallergie gesichert werden. Dieser Anteil erscheint in Bezug auf die Zahlen aus Vorstudien relativ gering. Die Diagnose einer signifikanten Verschlechterung des Hautzustandes nach Nahrungsmittelprovokation im Sinne einer allergischen Spättypreaktion erfolgte in dieser Studie allerdings nicht mittels ärztlicher Untersuchung, sondern mittels eines Telefoninterviews. Daher könnten „milde Symptome“ oder auch verzögert einsetzende Symptome evtl. fälschlicherweise nicht erfasst worden sein.

In Analogie zu den Ergebnissen der oben genannten Untersuchungen waren nur Kinder mit AD, die auch an einer Nahrungsmittelallergie litten, häufiger sensibilisiert und durch hohe IgE-Titer charakterisiert, während Kinder mit AD ohne Nahrungsmittelallergie im Vergleich zu gesunden Kindern weder häufiger sensibilisiert waren noch höhere IgE-Werte zeigten.

Trotz dieser aktuellen Erkenntnisse zu Sensibilisierungen ist im praktischen Alltag weiterhin meist die Durchführung einer oralen Nahrungsmittelprovokation für die sichere Diagnosestellung einer Nahrungsmittelallergie bei AD notwendig. Die Relevanz dieser diagnostischen Prozedur wird nochmals durch die kürzlich veröffentlichten Resultate einer retrospektiven Untersuchung von Fleischer et al. [21] hervorgehoben. Hierbei wurden orale Nahrungsmittelprovokationen bei 125 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (medianes Alter 4 Jahre), von denen 96% an einer AD litten, ausgewertet. Ziel der Studie war es zu erfassen, in wie vielen Fällen eine zuvor verordnete Eliminationsdiät tatsächlich gerechtfertigt war. Im Rahmen der Nahrungsmittelprovokationen wurden die Patienten möglichst auch am Folgetag untersucht. Die Auswertung der Nahrungsmittelprovokationen ergab, dass 84–93% der Nahrungsmittel nach Nahrungsmittelprovokation wieder in den Speiseplan eingeführt werden konnten. Demnach war eine Nahrungsmittelallergie bei AD zuvor überdiagnostiziert worden, sodass

diätetische Einschränkungen meist ungerechtfertigt waren.

Aus früheren Untersuchungen ist gut belegt, dass die Prognose einer Nahrungsmittelallergie auf Kuhmilch und Hühner- ei im Kindesalter verhältnismäßig gut ist, da 50–80% der Kinder bis zum Schulalter eine Toleranz gegen das entsprechende Nahrungsmittel entwickeln. Die Erkenntnis, dass die Nahrungsmittelallergie mit zunehmendem Lebensalter seltener symptomatisch zu sein scheint, könnte dazu beitragen, dass weiterhin nur wenige Studien zur Nahrungsmittelallergie bei Erwachsenen vorliegen. In Nord- und Mitteleuropa ist im Falle einer Nahrungsmittelallergie bei Erwachsenen meist eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen zugrunde liegend und damit eine birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie relevant. Birkenpollenassoziierte Nahrungsmittel konnten in einer Untergruppe Erwachsener als ein Triggerfaktor der bestehenden AD identifiziert werden [49]. Dass das Vorkommen einer Nahrungsmittelallergie im Erwachsenenalter nicht nur bei AD, sondern grundsätzlich weitaus seltener ist als bei Kindern, zeigen auch die Ergebnisse einer deutschen fragebogenbasierten Studie mit 1739 nicht selektierten Teilnehmern aus der Bevölkerung [63]. Bei 28 Patienten (1,6%) konnte die Diagnose einer AD gesichert werden. Weiterführende allergologische Untersuchungen bei 27 Patienten mit Durchführung einer Nahrungsmittelprovokation bei 9/27 Patienten führten am Ende in lediglich 4 Fällen zur Diagnose einer Nahrungsmittelallergie. In einer weiteren ähnlich konzipierten Studie konnte allgemein ein höheres Risiko für eine Nahrungsmittelallergie für Frauen (Punktprevalenz 3,3%) im Vergleich zu Männern (Punktprevalenz 1,8%) ermittelt werden [54].

» Positive spezifische IgE-Titer gegen Nahrungsmittel im frühen Kindesalter sind mit dem Auftreten einer AD im Verlauf assoziiert

Besonders hervorzuheben ist zusammenfassend, dass der Nachweis von positiven spezifischen IgE-Titern gegen Nahrungsmittel im frühen Kindesalter (3. bis 18. Le-

bensmonat) signifikant mit dem Auftreten einer AD im Verlauf (6. Lebensjahr) assoziiert ist. Die Durchführung einer DBPCFC ist weiterhin für eine sichere Diagnosestellung erforderlich, auch um unnötige diätetische Restriktionen zu vermeiden. Das Vorkommen einer Nahrungsmittelallergie scheint bei Erwachsenen mit AD seltener zu sein, dennoch sind weitere größere Studien einschließlich der Durchführung einer DBPCFC für einen besseren Kenntnisstand zu dieser Patientengruppe wünschenswert.

Klinische Manifestation einer Nahrungsmittelallergie bei AD

In einer Subgruppe von Patienten mit AD, die zusätzlich an einer Nahrungsmittelallergie leiden, agiert die Nahrungsmittelallergie auch als möglicher Provokationsfaktor der AD.

Drei verschiedene klinische Reaktionsmuster können nach Verzehr des Nahrungsmittels beobachtet werden [1]:

- Soforttypsymptome, wie z. B. Erytheme, Angioödem, Urtikaria, jedoch keine Ekzeme. Weiterhin bronchiale, gastrointestinale oder kardiovaskuläre Symptome der Anaphylaxie, die innerhalb von Minuten nach Verzehr des betroffenen Nahrungsmittels auftreten;
- isolierte ekzematöse Spättypreaktionen, die üblicherweise als sog. „Flare-up“ an den typischen Ekzempläsionen innerhalb von Stunden bis zu 2 Tagen nach Verzehr auftreten;
- kombinierte Reaktionsmuster aus nichtekzematösen Soforttypreaktionen und ekzematösen Spättypreaktionen.

Breuer et al. [12] führten 106 orale Provokationstestungen bei Kindern mit AD und vermuteter Nahrungsmittelallergie durch und konnten in 46% der Fälle eine positive Reaktion erfassen, von denen 12% isolierte Spättypreaktionen und 45% kombinierte Reaktionen waren, die restlichen waren isolierte Soforttypreaktionen. Es ist möglich, dass aufgrund der zeitaufwendigen Durchführung zur Erfassung von Spättypreaktionen dieses klinische Bild sicherlich häufiger ist als bislang beschrieben.

Hautarzt 2012 · 63:315–324 DOI 10.1007/s00105-011-2263-1
© Springer-Verlag 2012

K. Wichmann · A. Heratizadeh · T. Werfel

Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis

Zusammenfassung

Von Nahrungsmittelallergien sind deutlich mehr Kinder als erwachsene Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) betroffen. Sensibilisierungen in frühester Kindheit sind signifikant häufiger mit einer AD assoziiert. Drei verschiedene klinische Reaktionsmuster sind bei Patienten mit AD zu unterscheiden: i. eine Soforttypreaktion, ii. eine isolierte Spättypreaktion, iii. kombinierte Reaktionen (i + ii). Während Kinder allergische Reaktionen v. a. gegen Grundnahrungsmittel sowie Erdnuss oder Baumnüsse aufweisen, scheinen bei erwachsenen Patienten aus Mittel- und Nordeuropa die birkenpollenassoziierten Nahrungsmittel eine größere Rolle zu spielen. Defekte der Hautbarrierefunktion scheinen die Entwicklung einer Sensibilisierung gegen-

über Allergenen nach vorausgegangenem epikutanem Kontakt zu erleichtern. Zur klinischen Relevanz von Defekten der Darmbarriere ebenso zu genetischen Charakteristika, die mit einem erhöhten Risiko der Entstehung einer Nahrungsmittelallergie assoziiert sind, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Etliche Studien legen den Schwerpunkt auf hinlängliche Präventionsstrategien, wie z. B. aktuell Stillen oder Ernährung mit hydrolysierten Milchersatznahrung in den ersten 4 Lebensmonaten.

Schlüsselwörter

Allergene · Sensibilisierung · Pathogenese · Prävention · Prävalenz

Food allergy in atopic dermatitis

Abstract

Food allergy predominantly affects children rather than adult patients with atopic dermatitis (AD). Early sensitization to foods has been found to be significantly associated with AD. Three different patterns of clinical reactions to food allergens in AD patients exist: i. immediate-type reaction, ii. isolated late-type reaction, iii. combined reaction (i. + ii.). While in children allergens from cow's milk, hen's egg, soy, wheat, fish, peanut or tree nuts are mostly responsible for allergic reactions, birch-pollen related food allergens seem to play a major role in adolescent and adults with AD in Central and Northern Europe. Defects of the epidermal barrier

function seem to facilitate the development of sensitization to allergens following epicutaneous exposure. The relevance of defects of the gut barrier as well as genetic characteristics associated with an increased risk for food allergy remain to be further investigated. Numerous studies focus on prevention strategies which include breast-feeding or feeding with hydrolyzed milk substitute formula during the first 4 months of life.

Keywords

Allergens · Sensitization · Pathogenesis · Prevention · Prevalence

Allergene

Der „Goldstandard“, um eine Nahrungsmittelallergie zu diagnostizieren, ist, wie oben bereits erwähnt, die orale Provokationstestung, die insbesondere bei der AD doppelblind placebokontrolliert durchgeführt werden sollte. Nur wenige Studien sind verfügbar, in denen die Prävalenz und Erfassung relevanter Allergene bei der AD aufgrund von oralen Provokationstestungen untersucht wurden.

Diese Studien zeigen, dass bei Kindern mit AD Nahrungsmittelallergien häufiger im frühen Kindesalter auftreten und in 90% der Fälle durch Kuhmilch, Hühnerei,

Soja, Weizen, Fisch, Erdnuss oder Baumnüsse ausgelöst werden ([56]; ■ Abb. 1). Allergien gegenüber Seefisch, Erdnuss oder Baumnüssen persistieren häufiger, wohingegen Allergien gegenüber Kuhmilch, Hühnerei, Weizen und Soja meist im späteren Kindesalter überwunden werden [40]. Bei Erwachsenen sind Allergien gegenüber Kuhmilch, Weizen oder Hühnerei selten, wobei allerdings genaue Daten hierzu nicht verfügbar sind. Neben aus der Kindheit persistierenden Allergien sind in Nord- und Mitteleuropa Nahrungsmittelallergien gegenüber birkenpollenassoziierten Nahrungsmittelallergenen (Haselnuss, Karotte, Sellerie, Ap-

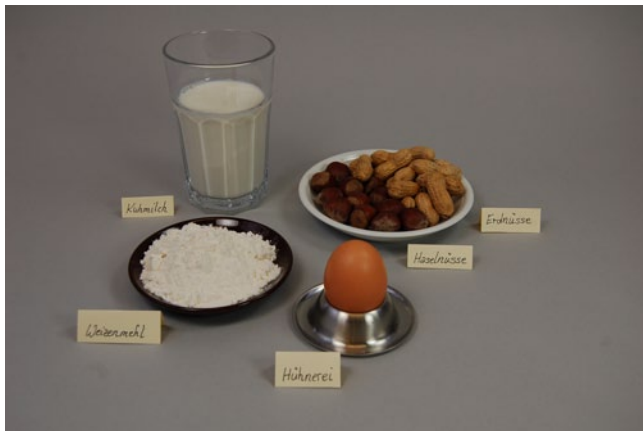


Abb. 1 ◀ Nahrungsmittel, die eine mögliche Allergenquelle sind

fel) häufiger. Allerdings können Allergien gegenüber birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln auch bei jüngeren Kindern klinisch relevant sein, insbesondere bei Kindern mit einer schweren AD und hohem Sensibilisierungsgrad gegenüber Birkenpollen [12].

» Die orale Provokationstestung sollte bei der AD doppelblind placebokontrolliert durchgeführt werden

Neuere Studien setzen ihren Schwerpunkt auf Sensibilisierungsmuster auf der Basis von rekombinanten Allergenen (Haselnuss, Erdnuss, Apfel, Karotte), um genauere Informationen über das potenzielle Risiko für eine schwere anaphylaktische Reaktion und über mögliche Sensibilisierungswege zu erhalten. In Fällen, in denen die Nahrungsmittelallergie auf einer Kreuzreaktivität zu Birkenpollen basiert, ist die Sensibilisierung gegenüber dem Majorallergen des Apfels Mal d 1 üblicherweise assoziiert mit milden allergischen Symptomen, wie z. B. dem oralen Allergiesyndrom, während eine Sensibilisierung gegenüber Mal d 3 mit einem hohen Risiko für systemische anaphylaktische Reaktionen assoziiert ist [19]. Sellerie [7] und Karotte [8] führen häufiger zu systemischen Reaktionen als Apfel [53], Haselnuss [47] oder Kirsche [6].

Als ein weiteres relevantes Allergen, das bei Patienten mit Kreuzreaktivität zu Birkenpollen relevant ist, wurde Gly m 4 identifiziert, das ebenfalls mit schweren systemischen Reaktionen assoziiert sein kann [36, 45]. Aufgrund von sehr niedri-

gen Konzentrationen von Gly m 4 in Soja treten klinisch relevante Reaktionen jedoch meist nur nach Verzehr von großen Sojamenen auf, z. B. in Proteinshakes. Weitere Allergene aus Soja – ohne Homologie zu Pollenallergenen –, die häufiger zu schweren systemischen Reaktionen führen, sind Gly m 5 und Gly m 6 [29].

Systemische Reaktionen auf Erdnuss sind häufiger mit Sensibilisierungen gegen die Allergene Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 und Ara h 9 verbunden als mit Sensibilisierungen gegenüber Ara h 5 oder Ara h 8. Für Ara h 5 und Ara h 8 sind Homologien und immunologische Kreuzreaktionen zu den Allergenen der Birkenpollen Bet v 1 und Bet v 2 bekannt [5, 37].

Ob Allergene aus der Soja oder Erdnuss bei Sensibilisierungen gegen Birkenpollen aufgrund von Kreuzreaktionen eine Rolle bei der AD spielen, ist formal noch nicht gezeigt worden – unwahrscheinlich ist es nicht.

Alle Studien, basierend auf der Erfassung von Sensibilisierungsmustern auf Basis von rekombinanten Allergenen, schlossen Patienten ein, die an einer Nahrungsmittelallergie litten oder eine Sensibilisierung gegen das entsprechende Nahrungsmittel aufwiesen. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob sich insbesondere Patienten mit AD in ihrem Sensibilisierungsmuster auf rekombinante Allergene zu Patienten mit vermuteter Nahrungsmittelallergie ohne AD unterscheiden.

Pathogenese der Nahrungsmittelallergie bei der atopischen Dermatitis

Epidermale Barriestörung

Eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen kann auch auftreten, obwohl das entsprechende Nahrungsmittel noch nie verzehrt worden ist. Dieses Phänomen ist vielleicht auch auf eine gestörte epidermale Hautbarriere zurückzuführen. Diesen Defekten können genetische Mutationen zugrunde liegen, z. B. im Filaggringen oder in anderen Genen des epidermalen Differenzierungskomplexes, der auf Chromosom 1q21 lokalisiert ist [9]. Auch Expressionsvariationen solcher Proteine, bedingt durch das vorherrschende Zytokinmilieu, sind als ursächlich vorstellbar [31].

Einen Hautbarrieredefekt, wie durch Mutationen im Filaggringen hervorgerufen, stützt die „Outside-inside-Theorie“ der AD, welche postuliert, dass Hautbarrieredefekte als ein initialer, pathogenetischer Faktor der AD ein erleichtertes Eindringen von Allergenen durch die Haut ermöglichen und so zur allergischen Entzündungsreaktion in der Haut führen. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelproteinen über epikutane Exposition insbesondere nach Entfernung des Stratum corneum oder bei genetisch bedingt gestörter Hautbarriere stärker ist als über andere Sensibilisierungswege [18, 32, 55]. Eine solche Sensibilisierung initiiert eine Th2-Immunantwort, wie sie für das akute Entzündungsmuster der AD typisch ist [14, 16]. Ist es einmal zur Sensibilisierung gekommen, kann eine orale Toleranz gegenüber dem Allergen nicht mehr erreicht werden.

» Der am besten untersuchte genetische Faktor ist die Filaggrinnullmutation.

Sie ist bei 25–30% der Patienten mit einer schweren AD zu finden. Filaggrin gehört zum epidermalen Differenzierungskomplex und ist wichtig für die Hautbarrierefunktion und Wasserspeicherung der Haut. Es konnte gezeigt werden, dass Filaggrinmutationen assoziiert sind mit

einem höheren Risiko für allergische Sensibilisierungen und dem Auftreten weiterer allergischer Erkrankungen wie der Rhinokonjunktivitis allergica oder dem allergischen Asthma bronchiale, was zu der Frage führt, ob perkutane Expositionen zu früher Sensibilisierung führen. Klinische Daten unterstützen diese Ergebnisse aus Tiermodellen. In einer Kohortenstudie mit 13.971 Vorschulkindern zeigten Lack et al. [41], dass die Anwendung von Erdnussöl enthaltenden Cremes das Risiko für eine Erdnussallergie erhöht (OR 6,8). Kürzlich wurde eine Assoziation zwischen einer Erdnussallergie und Filaggrinmutationen sowohl in Assoziation als auch unabhängig von einer gleichzeitig bestehenden AD beschrieben [13, 33]. Es kann spekuliert werden, dass es über eine erhöhte kutane Resorption von Nahrungsmittelproteinen zur Sensibilisierung und Ausbildung einer Soforttypallergie gegen Nahrungsmittel kommen kann.

Störung der Darmbarrierefunktion

Nahrungsmittelallergien können möglicherweise auch auf ein Ausbleiben einer Toleranzentwicklung oder den Verlust einer vorbestehenden Toleranz zurückgeführt werden. Dies kann bedingt sein durch immunologische oder nichtimmunologische Barrieredefekte (z. B. unvollständige Verdauungsprozesse, Störungen in der Entwicklung von regulatorischen T-Zellen, löslichem IgA, Peyer-Plaques und assoziierten dendritischen Zellen, die notwendig für die Entwicklung einer Toleranz sind; [15]). „Tight junctions“ entlang der epithelialen Zellen repräsentieren eine weitere Barriere, welche die Aufnahme allergenen Materials aus dem Darm lumen kontrolliert. Mit einer Störung dieser physiologischen Barriere – bedingt z. B. durch physiologischen Stress oder bakterielle Infektionen – konnte ein höheres Risiko zur Entwicklung einer Sensibilisierung beobachtet werden [38]. Ob andere Faktoren, wie z. B. die bakterielle Kolonisation des Darmes, einen Einfluss auf das Sensibilisierungsrisiko gegenüber Nahrungsmitteln haben, kann heute noch nicht abschließend beantwortet werden und benötigt weitere Forschung. Aktuelle Daten zeigen keine Unterschiede im bakteriellen Kolonisierungsmuster bei Pa-

tienten mit und ohne Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmitteln [2].

Immunantwort

Der Gastrointestinaltrakt beherbergt einen Großteil des Immunsystems mit verschiedenen immunologischen zellulären und humoralen Komponenten, die zusammen die immunologische Homöostase zwischen dem Immunsystem des Wirts und der Darmumgebung bilden. Im Speziellen sind sowohl Interaktionen zwischen immunkompetenten Zellen des Immunsystems des Wirts (z. B. T-Zellen, dendritische Zellen, epitheliale Zellen, Basophile) als auch immunologische Modifikationen bedingt durch diätetische Komponenten [27, 38] und Bakterienprodukte (z. B. CpG, ATP) wichtige Faktoren für die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer immunologischen Toleranz. Deren Fehlregulation könnte einen Einfluss auf die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie haben.

Es gibt Hinweise, dass genetische Faktoren das Risiko einer Allergieentwicklung erhöhen, was sich u. a. an einer vermehrten Produktion von Th2-Zytokinen und einer abnormen IgE-Antwort zeigt. In einer Untersuchung, in der das humane Leukozytenantigen (HLA) in Bezug auf verschiedene Nahrungsmittelallergene untersucht worden war, konnte z. B. gezeigt werden, dass genetische Unterschiede bei Erdnuss-, aber nicht bei Kuhmilchallergikern existieren [52].

Spezifische IgE-Antikörper ebenso wie spezifische T-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Nahrungsmittelallergien bei AD-Patienten.

Prädiktive Parameter für den Ausgang oraler Nahrungsmittelprovokationen könnten Serumspiegel von spezifischen IgE-Antikörpern sein, wie sie für die Soforttypreaktion von Nahrungsmittelallergien diskutiert wurden [44, 50]. Andererseits konnten spezifische T-Zellen als Beteiligte an der Entstehung der Spättypreaktion, also der Ekzemreaktion, identifiziert werden. T-Zell-Klone und CLA⁺-Lymphozyten, generiert von Patienten mit nahrungsmittelinduzierten Ekzemen, zeigten höhere Proliferationsraten als Zellen von Nonrespondern [1, 48, 58, 60]. Außerdem war die Freisetzung

von Tumornekrosefaktor (TNF)- α oder Interleukin (IL)-10 signifikant höher [11]. Daten aus Mausmodellen bestätigen diese wichtige Rolle spezifischer T-Zellen bei der nahrungsmittelinduzierten AD [42].

➤ Patienten mit Pollensensibilisierung entwickeln häufig eine IgE-Immunantwort auf kreuzreagierende Nahrungsmittelallergene.

Bei Patienten mit AD kann es dadurch auch zur Exazerbation der AD durch birkenpollenspezifische T-Zell-Antworten kommen. Dies ist sowohl für Erwachsene als auch für Kinder gezeigt worden [1, 49]. Bohle et al. [10] haben anhand ihrer Daten dargestellt, dass eine T-Zell-bedingte Kreuzreaktivität gegenüber Bet v 1 und verwandten Nahrungsmittelallergenen nicht an eine IgE-Reaktivität gebunden ist, sodass auch erhitzte Nahrungsmittel eine ekzematöse Spättypreaktion in vivo und T-Zell-Antwort in vitro auslösen können, ohne eine IgE-vermittelte Immunantwort in vitro hervorzurufen.

Prävention

Die aktuellen Empfehlungen zur Allergieprävention berücksichtigen im Vergleich zu früheren diätetischen Restriktionen bei allergiegefährdeten Säuglingen mittlerweile vermehrt den Aspekt der oralen Toleranzinduktion im frühen Kindesalter [25].

Ernährung im Säuglingsalter

Den von der Expertengruppe der S3-Leitliniengruppe „Allergieprävention“ verfassten Präventionsempfehlungen liegen evidenzbasierte Studiendaten zugrunde [46]. Demnach wird weiterhin bei Hochrisikokindern das ausschließliche Stillen für mindestens 4 Monate empfohlen. Das Stillen wird zudem grundsätzlich zur Prävention atopischer Erkrankungen unabhängig vom individuellen Vererbungsrisiko angeraten. Gegen den Nutzen dieser Empfehlung scheinen die fragebogenbasierten Daten einer japanischen Untersuchung mit 13.100 Schulkindern zu sprechen [39]. Hierbei wurden die Ernährungsanamnese (Stillen bzw. Milchersatznahrung), die atopische Familienanamnese

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



se, die Eigenanamnese hinsichtlich eines Ekzems innerhalb des ersten Lebenshalbjahres und Nahrungsmittelallergien im ersten Lebensjahr erfragt. Eine zunächst univariate statistische Auswertung ergab in dieser Studie, dass Kinder, die ausschließlich gestillt worden waren, signifikant häufiger an AD und einer Nahrungsmittelallergie erkrankten als die Kinder, die zusätzlich und vollständig mit einer Säuglingsnahrung ernährt worden waren. Eine nochmalige statistische Auswertung derselben Daten, aber unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren hob diesen statistischen Effekt allerdings wieder auf. Dieser wird von den Autoren schlussendlich auf eine mögliche reverse Kausalität zurückgeführt. Die Langzeitergebnisse der großen deutschen Interventionsstudie zum Thema (GINI) zeigen einen präventiven Langzeiteffekt bei Gabe hydrolysierter Säuglingsnahrungen während der ersten 4 Lebensmonate auf die Entwicklung einer AD bis zu einem Alter von 6 Jahren [59].

» Hydrolysierte Säuglingsnahrungen während der ersten 4 Lebensmonate haben ein präventiven Langzeiteffekt auf die Entwicklung einer AD

In einer im Jahr 2010 veröffentlichten Metaanalyse wurden Daten aus 12 verschiedenen Studienpopulationen ausgewertet, um den präventiven Effekt von Milchersatznahrungen auf die Entwicklung einer AD genauer zu analysieren [3]. Sollten die zusätzliche Gabe von Milchersatznahrung oder eine vollständige Substitution durch dieselbe erforderlich sein, so scheint anstelle einer nicht hydrolysierten kuhmilchbasierten eine partiell hydrolysierte Säuglingsnahrung vorteilhaft, die zu 100% auf Molkeprotein basiert. Die Ergebnisse der Metaanalyse sprechen zwar dafür, dass durch diese Art der Substitution das Risiko für eine AD insbesondere bei den Kindern mit einer positiven Familienanamnese für allergische Erkrankungen reduziert ist. Shams et al. [51] merken zu dieser Untersuchung allerdings kritisch an, dass die Metaanalyse von einem Hersteller für partiell hydro-

lysierte Säuglingsnahrung finanziell gefördert worden ist.

Die derzeitige Empfehlung der AWMF-S3-Leitlinie sieht vor, dass, wenn Stillen nicht oder nicht ausreichend möglich ist, die Gabe von partiell oder extensiv hydrolysierter Säuglingsnahrung bei Risikokindern bis zum vollendeten 4. Lebensmonat zu empfehlen ist.

Beikosteinführung

Auch hinsichtlich der Beikosteinführung bei allergiegefährdeten Säuglingen enthält die AWMF-Leitlinie eine aktuelle Empfehlung. Entgegen der früheren Vorgehensweise ist diese mittlerweile weniger restriktiv, da Vorteile einer verzögerten Beikosteinführung bei allergiegefährdeten Kindern anhand evidenzbasierter Daten nicht mehr belegt werden können [20]. Die derzeitige Leitlinie empfiehlt lediglich, dass keine Beikosteinführung innerhalb der ersten 4 Lebensmonate erfolgen sollte [30, 46]. Nach wie vor gilt aber für die Säuglinge, bei denen sich bereits ein Ekzem manifestiert hat, die schrittweise Einführung der Beikost. Hierbei ist das Führen eines Symptomtagebuchs ratsam, in dem Begleitsymptome dokumentiert werden, die hinweisend sind für allergische Soforttypsymptome oder eine mögliche Verschlechterungstendenz der AD [62]. Mithilfe dieses Instruments kann die Entscheidung über die weitere Vorgehensweise zum Speiseplan dieser Kinder wesentlich erleichtert werden. Hinsichtlich weiterer Details zur Beikosteinführung bei manifester atopischer Dermatitis wird an dieser Stelle auf die zum Thema verfasste AWMF-Leitlinie der Fachgesellschaften (DGAKI, ÄDA, GPA) verwiesen [62], die in der Internetversion nochmals aktualisiert wurde (<http://leitlinien.net>, Leitlinienregister-Nr. 061–016).

Essenzielle Fettsäuren

Meeresfischöle enthalten die essenziellen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren Eicosapensäure (EPA) und Docosahexensäure (DHA). Für EPA ist u. a. auch eine gegenregulatorische Funktion hinsichtlich IgE-stimulatorischer und proinflammatorischer Immunprozesse beschrieben. Aufgrund dieser Kenntnisse stehen mehr-

fach ungesättigte Fettsäuren im Fokus von Studien zur Allergieprävention.

Anandan et al. [4] führten eine systematische Metaanalyse der vorliegenden Studien zur Relevanz von Omega-3- und -6-Fettsäuren für die primäre Allergieprävention durch. Demnach war ein eindeutig positiver Effekt einer Nahrungsergänzung weder für Omega-3- noch für Omega-6-Fettsäuren auf die Primärprävention allergischer Erkrankungen nachweisbar.

Im selben Jahr wurden die Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zum Effekt einer Fischölgabe (bzw. von EPA und DHA) während Schwangerschaft und Stillzeit (25. Schwangerschaftswoche bis zum 3./4. Stillmonat) auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen bei den Nachkommen untersucht [22]. Hierbei wurden 145 schwangere Probandinnen in die Studie eingeschlossen, die entweder selbst, deren Partner oder vorherige Kinder an einer allergischen Erkrankung litten. Die Gabe der ungesättigten Omega-3-Fettsäuren ging mit einem selteneren Vorkommen einer Sensibilisierung gegenüber Hühnerei, IgE-assoziiertem Ekzem und Nahrungsmittelallergie im 1. Lebensjahr einher. In der letzten Überarbeitung der AWMF-S3-Leitlinie zur Allergieprävention [46] wurde die Empfehlung zum Verzehr von Fisch sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit und als Bestandteil der Beikost mit aufgenommen.

» Zur Allergieprävention wird der Verzehr von Fisch in Schwangerschaft, Stillzeit und als Bestandteil der Beikost empfohlen

Auch die Ölsaart der Schwarzen Johannisbeere ist eine Quelle für essenzielle ungesättigte Fettsäuren. In einer randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde 151 Schwangeren täglich in Form von Kapseln die Ölsaart der schwarzen Johannisbeere gegeben, während in der Kontrollgruppe Olivenöl verabreicht wurde [43]. Die Gabe erfolgte erstmals zwischen der 8. und 16. Schwangerschaftswoche und darauffolgend bis zum Ende der Stillperiode. Sobald die Kinder nicht mehr ausschließlich gestillt wurden,

erhielten sie selbst in Form von Tropfen die genannten Substanzen bis zum vollendeten 2. Lebensjahr. Im Alter von 12 Monaten war die Prävalenz einer AD bei den Kindern der Verumgruppe signifikant niedriger, während dieser Unterschied im Alter von 24 Monaten nicht mehr zu beobachten war. Ausgehend von diesen vielversprechenden Daten, sind weitere prospektive kontrollierte Studien zum Effekt von essenziellen ungesättigten Fettsäuren, deren Methodik weniger heterogen ist, wünschenswert, um ein mögliches Potenzial ungesättigter Fettsäuren zur Allergieprävention näher definieren zu können.

Probiotika und Präbiotika

Ausgehend von der „Hygiene-Hypothese“ wird postuliert, dass die Zusammensetzung der intestinalen Flora während des Säuglingsalters relevant ist für das individuelle Risiko für atopische Erkrankungen. *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* spp. sowie *Saccharomyces boulardii* gehören zu den häufigsten verwendeten Probiotika [57]. Ein Blick auf neuere Studiendaten zeigt aber, dass ein mögliches präventives Potenzial von Probiotika/Präbiotika zum Teil bislang noch unzureichend erkannt und definiert worden zu sein scheint.

In einer europäischen multizentrischen Untersuchung von Grüber et al. [24] konnte bei Kindern mit einem niedrigen Atopierisiko demonstriert werden, dass die Kinder, die eine spezielle Oligosaccharide enthaltende präbiotische Säuglingsformel erhalten hatten, bis zum vollendeten 1. Lebensjahr seltener an AD erkrankten als die Kontrollgruppe, der eine herkömmliche Säuglingsnahrung verabreicht worden war. Kim et al. [34] fokussierten in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie auf einen möglichen präventiven Effekt bei Hochrisikokindern. Vier bis 8 Wochen vor Entbindung erhielten schwangere Probandinnen einen Probiotikamix vs. Placebo und führten die Einnahme bis 3 Monate nach Entbindung fort. Die Säuglinge wurden die ersten 3 Lebensmonate voll gestillt. Zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat wurde in der Verumgruppe der Probiotikamix der Muttermilch, einer Säuglingsnahrung oder sterilem Wasser

beigemengt. Die Prävalenz des Ekzems im 1. Lebensjahr war in der Verumgruppe signifikant niedriger, während sich der Gesamt-IgE-Wert und die Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel in beiden Studiengruppen nicht signifikant voneinander unterschieden. Insgesamt sind hier fortführende Longitudinalstudien mit Erhebung weiterer prospektiver Daten auch zu diesen Kindern von großem Interesse, um die Dauer eines möglichen präventiven Effekts zu erfassen.

In einer kürzlich publizierten randomisierten placebokontrollierten Studie mit Säuglingen wurde als primärer Zielparameter eine Verbesserung der AD im Sinne einer Sekundärprävention und als ein sekundärer Zielparame-ter auch der Effekt auf Sensibilisierungen (u. a. gegen Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss) durch die Gabe eines weiteren Probiotikamix untersucht [23]. Die Gabe erfolgte bei 3 bis 6 Monate alten Säuglingen über 3 Monate in Kombination mit einem Extensivhydrolysat. Es wurden außerdem 2 weitere offene Studiengruppen (gestillt und Ernährung mit herkömmlicher Säuglingsnahrung) etabliert. Die Gabe des Probiotikamix war im Gruppenvergleich weder mit einer Verbesserung der AD noch mit einem positiven Effekt auf das Sensibilisierungsmuster (u. a. gegen Nahrungsmittel) assoziiert.

Aufgrund weiterhin widersprüchlicher Studiendaten zu diesem Thema und heterogener Studiendesigns mit Einsatz unterschiedlicher Probiotika-/Präbiotikapräparationen können Probiotika/Präbiotika derzeit bei nicht ausreichender Evidenz weder zur Allergieprävention noch zur (primären und sekundären) Prävention einer AD empfohlen werden.

Fazit für die Praxis

- Bis zu ein Drittel aller Kinder und seltener auch Erwachsene mit schwerer AD leiden zusätzlich an einer Nahrungsmittelallergie.
- Wichtigste Allergene bei Kindern sind neben Kuhmilch, Hühnerei, Weizen, Soja und Fisch auch Erdnuss und Baumnüsse.
- Bei Erwachsenen stehen die birkenpollenassoziierten Nahrungsmittel im Vordergrund.

- Der Goldstandard zu Diagnosesicherung ist weiterhin die doppelblinde, placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation.
- Die Pathogenese der Nahrungsmittelallergie ist multifaktoriell und schließt neben Barrierestörungen auch immunologische Aspekte ein.
- Präventiv hat sich Stillen oder – falls Stillen nicht möglich ist – eine hydrolysierte Milchersatznahrung auf Kuhmilchbasis in den ersten 4 Lebensmonaten erwiesen.

Korrespondenzadresse



Dr. K. Wichmann

Abteilung für Immundefekto-
logie und experimentelle All-
ergologie, Klinik und Poliklinik
für Dermatologie, Allergologie
und Venerologie, Medizinische
Hochschule Hannover
Ricklinger Str. 5,
30449 Hannover
wichmann.katja@mh-hanno-
ver.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA et al (1995) Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 95:913–918
2. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM et al (2007) Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 120:343–350
3. Alexander DD, Cabana MD (2010) Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:422–430
4. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A (2009) Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 64:840–848
5. Asarnoj A, Ostblom 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
6. Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P et al (2002) Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 110:167–173
7. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D et al (2000) Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 106:373–378

8. Ballmer-Weber BK, Wuthrich B, Wangorsch A et al (2001) Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 108:301–307
9. Barnes KC (2010) An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 125:16–29
10. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A et al (2006) Co-oking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 118:242–249
11. Bordinon V, Sinagra JL, Trento E et al (2005) Antigen specific cytokine response in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 16:113–120
12. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A et al (2004) Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 34:817–824
13. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ et al (2011) Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 127:661–667
14. Brown SJ, Relton CL, Liao H et al (2008) Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 121:940–46.e3
15. Chahine BG, Bahna SL (2010) The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10:394–399
16. Elias PM, Hatano Y, Williams ML (2008) Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 121:1337–1343
17. Eller E, Kjaer HF, Host A et al (2009) Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 64:1023–1029
18. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A et al (2009) A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet* 41:602–608
19. Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E et al (2006) Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 118:481–488
20. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S et al (2007) Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 151:352–358
21. Fleischer DM, Bock SA, Spears GC et al (2011) Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr* 158:578–583
22. Furuholm C, Warstedt K, Larsson J et al (2009) Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr* 98:1461–1467
23. Gore C, Custovic A, Tannock GW et al (2011) Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy* 42:112–122
24. Grüber C, Stuijvenberg M van, Mosca F (2010) Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 126:791–797
25. Hamelmann E, Beyer K, Gruber C et al (2008) Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy* 38:233–245
26. Hauk PJ (2008) The role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 8:188–194
27. Heine RG, Tang ML (2008) Dietary approaches to the prevention of food allergy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:320–328
28. Hill DJ, Hosking CS, Benedictis FM de et al (2008) Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 38:161–168
29. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK et al (2009) Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 123:452–458
30. Host A, Halken S, Muraro A et al (2008) Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 19:1–4
31. Howell MD, Kim BE, Gao P et al (2007) Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 120:150–155
32. Hsieh KY, Tsai CC, Wu CH, Lin RH (2003) Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin Exp Allergy* 33:1067–1075
33. Irvine AD, McLean WH, Leung DY (2011) Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New Engl J Med* 365:1315–1327
34. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH (2010) Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 21:e386–e93
35. Kjaer HF, Eller E, Andersen KE et al (2009) The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 20:726–734
36. Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber B, Beyer K et al (2009) In-vitro diagnostics and molecular basis of IgE mediated food allergies. *Allergo J* 18:132–146
37. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN et al (2002) Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 110:797–804
38. Kunisawa J, Kiyono H (2010) Aberrant interaction of the gut immune system with environmental factors in the development of food allergies. *Curr Allergy Asthma Rep* 10:215–221
39. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R et al (2010) Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter? *Pediatr Allergy Immunol* 21:60–66
40. Lack G (2008) Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med* 359:1252–1260
41. Lack G, Fox D, Northstone K et al (2003) Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 348:977–985
42. Li XM, Kleiner G, Huang CK et al (2001) Murine model of atopic dermatitis associated with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 107:693–702
43. Linnamaa P, Savolainen J, Koulu L et al (2010) Blackcurrant seed oil for prevention of atopic dermatitis in newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 40:1247–1255
44. 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
45. Mittag D, Vieths S, Vogel L et al (2004) Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 113:148–154
46. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I et al (2010) Allergy prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 8:718–724
47. Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS et al (2000) Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 105:577–581
48. Reekers R, Beyer K, Niggemann B et al (1996) The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 135:935–941
49. Reekers R, Busche M, Wittmann M et al (1999) Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 104:466–472
50. Sampson HA (2001) Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 107:891–896
51. Shams K, Grindlay DJC, Williams HC (2011) What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009–2010. *Clin Exp Dermatol* 36:573–578
52. Sicherer SH (2002) Food allergy. *Lancet* 360:701–710
53. Skamstrup Hansen K, Vieths S, Vestergaard H et al (2001) Seasonal variation in food allergy to apple. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 756:19–32
54. Soost S, Leynart B, Almquist C et al (2009) Risk factors of adverse reactions to food in German adults. *Clin Exp Allergy* 39:1036–1044
55. Strid J, Hourihane J, Kimber I et al (2004) Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol* 34:2100–2109
56. Suh KY (2010) Food allergy and atopic dermatitis: separating fact from fiction. *Semin Cutan Med Surg* 29:72–78
57. Aa LB van der, Heymans HS, Alderen WM van, Sprickelmann AB (2010) Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 21:e355–e367
58. Reijssen FC van, Feliuss A, Wauters EA et al (1998) T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 101:207–209
59. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U (2008) Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 21:1442–1447
60. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P et al (1997) Milk-responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 99:124–133
61. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA et al (2007) Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 62:723–728
62. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T et al (2009) Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. Guideline of the task force on food allergy of the German Society of Allergy and clinical immunology (DGAKI) and the Medical Association of German Allergologists (ADA) and the German Society of Pediatric Allergy (GPA). *J Dtsch Dermatol Ges* 7:265–271
63. Worm M, Forschner K, Lee HH et al (2006) Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol* 86:119–122