



Das orale Allergiesyndrom und andere Nahrungsmittelallergien

Anaphylaktische Reaktionen auf Lebensmittel nehmen zu

Ludger Klimek, Annette Sperl

Nahrungsmittelallergien äußern sich mit einer großen Bandbreite von Symptomen, vom relativ harmlosen oralen Allergiesyndrom bis hin zur lebensbedrohlichen Anaphylaxie. In den letzten Jahren ist der Zahl der akuten, lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel angestiegen. Der Beitrag erläutert die verschiedenen Typen an Nahrungsmittelallergien, das diagnostische Vorgehen und die Therapie- bzw. Präventionsmöglichkeiten.

Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

Nahrungsmittel sind häufige Auslöser schwerer allergischer Reaktionen, die tödlich verlaufen können [7]. Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergien ist weltweit angestiegen. Vor allem die Erdnuss- und Baumnussallergie hat sich beispielsweise in den USA verdreifacht [7]. Aktuelle Übersichtsarbeiten zur Inzidenz und Prävalenz der Nahrungsmittelallergie in Deutschland und in Europa zeigen, dass die Punktprevalenz von selbst berichteter Nahrungsmittelallergie ungefähr sechsmal höher war als die Punktprevalenz einer mittels Provokationstestung überprüften Nahrungsmittelallergie. Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie war grundsätzlich bei Kindern (bis 7,5%) höher als bei Er-

wachsenen (bis 3,5%) [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13], während bei Inhalationsallergien Erwachsene (ca. 26%) häufiger betroffen sind als Kinder (ca. 19%) [14, 15]. Die höchste Prävalenz primärer Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel liegt gemäß einer Studie mit ca. 6,6% im Säuglingsalter und sinkt auf ca. 3,2% im 5. Lebensjahr ab [16].

Die Daten zur Häufigkeit im zeitlichen Verlauf in Europa zeigen, dass die Inzidenz in den letzten Jahren stabil war, während für den Anstieg der Prävalenz wahrscheinlich die sekundären Nahrungsmittelallergien infolge von Kreuzreaktionen mit Inhalationsallergenen und/oder einer verbesserten Aufmerksamkeit, Diagnose und Aufzeichnung ursächlich sind. Inhalationsallergien auf Pollen haben in Europa deutlich zuge-

nommen und mit ihnen die sogenannten pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien, die sich vor allem unter dem Bild des sogenannten oralen Allergiesyndroms (OAS) manifestieren [17].

Als Risiko- und prognostische Faktoren für die Entwicklung oder den Verlauf einer Nahrungsmittelallergie spielen das Geschlecht, das Alter, der Wohnort, die familiäre Atopieanamnese sowie das Vorhandensein anderer allergischer Erkrankungen eine wichtige Rolle [7].

Die höchsten Zuwachsraten an Nahrungsmittelallergien werden in den industrialisierten Ländern auf Erdnüsse gefunden – parallel zum Anstieg des Verbrauchs [18]. Der jährliche Konsum an Erdnüssen wird in den USA auf 2,6 kg je Einwohner und in Grossbritannien auf 2,1 kg je Einwohner geschätzt [19].

Bedeutsam ist seit den letzten zwei Jahrzehnten ebenfalls die zunehmende Häufigkeit der letal verlaufenden Nahrungsmittelallergien durch einen allergischen Schock (Anaphylaxie), wobei in den USA und in England Erdnüsse auf der Hitliste der Nahrungsmittelallergene an erster Stelle stehen [7]. Die bedeutendsten Nahrungsmittelallergene in Deutschland sind Nüsse, Gewürze, Kräuter, Obst und Gemüse (Sellerie, Ap-

fel, Karotte), Milch und Milchprodukte, Fisch- und Schalentiere, Hühnerei und Hülsenfrüchte (Erdnüsse, Soja) [7].

Epidemiologische Studien und die tägliche Praxis zeigen aber eindeutig, dass eine große Diskrepanz besteht zwischen einer von den Patienten wahrgenommenen Unverträglichkeit auf ein Nahrungsmittel und den Resultaten einer genauen Abklärung mittels Provokationstests [20, 21]. Auch werden durch alternative, wissenschaftlich nicht anerkannte Testverfahren zu häufig multiple „Nahrungsmittel-“ und „Nahrungsmittelzusatzstoffallergien“ diagnostiziert bzw. eine ganze Reihe unklarer, funktioneller und organischer Erkrankungen als Ausdruck einer Nahrungsmittelallergie angesehen [4, 5]. Klare Definitionen und genaue Diagnoseverfahren sind deshalb auf dem Gebiet der Nahrungsmittelallergien unbedingt zu fordern [1, 2, 22].

Klinische Manifestation

Die Kontakturtikaria der Mundschleimhaut (orales Allergiesyndrom) ist die häufigste klinische Manifestation einer Nahrungsmittelallergie bei erwachsenen Patienten. Die Symptome treten unmittelbar bei Kontakt zum allergenen Nah-

rungsmittel oder auch mit einer Latenz von bis zu zwei Stunden nach Aufnahme des Nahrungsmittels auf (Juckreiz der Lippen, der Zunge, des Gaumens, der Ohren und des Rachens). Sie können mit Schleimhautschwellungen assoziiert sein. Bei einer Untergruppe von Patienten können auch Erytheme oder kurzfristig kleine Vesikel innerhalb der Mundschleimhaut (besonders an den Lippen) auftreten. In der Regel sistieren die Symptome nach einigen Minuten, jedoch können Patienten in der Folge auch systemische Reaktionen entwickeln. Die oropharyngealen Symptome können durch jedes Nahrungsmittel ausgelöst werden, sie treten jedoch besonders häufig bei pollenallergischen Patienten auf, wobei hier frische Früchte und Nüsse die häufigsten Auslöser darstellen.

Bei systemischen allergischen Reaktionen infolge einer Nahrungsmittelallergie ist neben der Mundschleimhaut die Haut am häufigsten betroffen. Die akute generalisierte Urtikaria wird hier besonders häufig beobachtet, Angioödem sind weniger häufig. Ein weiteres Symptom an der Haut kann eine Flush-Symptomatik sein, die oft mit Juckreiz assoziiert ist.

Nahrungsmittel können Allergiesymptome auslösen

- per ingestionem (lokal durch direkten Kontakt mit den Schleimhäuten im Verdauungstrakt und hämatogen nach Resorption im Magen-Darm-Trakt an entfernten Schockorganen wie Haut oder Atemtrakt),
- perkutan durch direkten Hautkontakt und
- per inhalationem [23] (**Tab. 1**).

Die allergischen Krankheitsmanifestationen können sofort (Minuten bis zu einer Stunde), verzögert (mehrere Stunden) oder als Spätreaktion (über 12 bis 36 Stunden) nach Allergenaufnahme auftreten.

Verschiedene Typen von Nahrungsmittelallergien

Basierend auf einem grundsätzlich unterschiedlichen Sensibilisierungsweg von Kleinkindern und Erwachsenen und der Art der involvierten Allergene werden drei Typen der Nahrungsmittelallergien unterschieden [24]:

Nahrungsmittelallergien Typ A

Sie treten bei Säuglingen und Kleinkindern auf, welche sich über den Gastrointestinaltrakt sensibilisieren. Relativ stabile Proteine lösen die Beschwerden aus, welche bei Reifung der oralen Toleranz häufig wieder verschwinden.

Nahrungsmittelallergien Typ B

Diesen Allergietypus entwickeln ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Eine aerogene, klinisch manifeste oder subklinisch verlaufende Sensibilisierung gegen Pollen- oder Berufsallergene (z.B. Latex) umgeht die orale Toleranz gegen Nahrungsmittel wie Obst, Nüsse, Gemüse usw., die ähnliche Proteine enthalten (Kreuzreaktivität). Die Stabilität der kreuzreaktiven Nahrungsmittelallergene bestimmt die Art und Lokalität der klinischen Symptomatik (Schockorgan). Von Bedeutung sind möglicherweise auch hitzestabile Nahrungsmittelallergene, die auf aerogenem Weg (Dampf) eine direkte Sensibilisierung auslösen.

Nahrungsmittelallergien Typ C

Sie sind selten und treten vor allem bei Frauen auf, die im Gegensatz zu Patienten mit Typ-A- und Typ-B-Allergien

Begriffsbestimmungen

Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel werden gemäß dem Positionspapier der Europäischen Akademie für Allergie und klinische Immunologie (EAACI) nach pathogenetischen Gesichtspunkten eingeteilt [1, 2]:

- **Allergische (= immunologische) Mechanismen** setzen die spezifische Auseinandersetzung (Sensibilisierung) und Einleitung einer allergischen Reaktion vom Soforttyp (Typ 1: IgE-vermittelt) oder Typ 4 (zelluläre Immunreaktion), seltener auch eine Typ-2-Reaktion voraus.
- **Nicht-allergische / nicht-immunologische Ursachen** von Nahrungsmittelintoleranzen bezeichnen ein weites Spektrum struktureller, funktioneller, toxischer und nicht-toxischer Ursachen [3].
- **Psychische Aversionen auf Nahrungsmittel und psychosomatoforme Störungen**, z.B. im Rahmen des sogenannten «Klinischen Ökologie-Syndroms» oder der «Idiopathischen umweltbezogenen Intoleranzen» müssen von Allergien und Intoleranzen abgegrenzt werden, da sich die vermeintliche krankhafte Rolle von Nahrungsmitteln oder Nahrungsmittelzusatzstoffen bei diesen Pathologien heute mit keiner wissenschaftlichen Methode untermauern lässt [4, 5].

Von Nahrungsmittelallergien (bzw. Nahrungsmittelzusatzstoffallergien) spricht man nur, wenn die krankhaften Symptome nach Nahrungsaufnahme als Folge von immunologischen Mechanismen entstehen, welche die Bildung von allergenspezifischen Antikörpern oder von sensibilisierten T-Effektorzellen induzieren [6]. Die häufigsten Nahrungsmittelallergien werden durch IgE-Antikörper verursacht: die Symptome können dabei bereits durch kleine Mengen des betreffenden Nahrungsmittels ausgelöst werden, verschwinden nach dessen Elimination und können überzeugend und reproduzierbar durch eine erneute Exposition ausgelöst werden.

Tab. 1: Klinische Erscheinungsbilder der Nahrungsmittelallergie nach Pathogenese und Reaktionstyp (IgE- oder T-Zell-vermittelt)

Per ingestionem	Vom Kontakt-Typ (IgE-vermittelt)	Im oberen Verdauungstrakt (oral allergy syndrome, Lippen- und Zungen-ödem, Glottitis, Pharyngitis, Aphthen)
		Im Gastrointestinaltrakt = gastrointestinale Nahrungsmittelallergie (Übelkeit, Erbrechen, Ösophagusspasmus, Koliken, akute Gastritis, Durchfall, Blähungen usw.)
	Hämatogen-ausgelöst (IgE-vermittelt)	Urtikaria, Quincke-Ödem, Neurodermitis (-Schub), Pruritus, Rhinitis, Asthma bronchiale, „Schockfragmente“ (Uterusspasmen), anaphylaktischer Schock
	Hämatogen-ausgelöst (T-Zell-vermittelt)	Atopische Ekzeme (Neurodermitis) (flare-up)
Per inhalationem	IgE-vermittelt	Konjunktivitis, Rhinitis, Larynx-Ödem, Asthma bronchiale, Status asthmaticus
Durch perkutanen Kontakt	IgE-vermittelt	Kontakturtikaria
	IgE- und T-Zell-vermittelt	Protein-Kontaktdermatitis

häufig keine atopische Disposition aufweisen. Diese Allergien beruhen auf einer Sensibilisierung über den Gastrointestinaltrakt, meist gegen wenige, relativ stabile Nahrungsmittelproteine.

Diese Klassifizierung kann zu einem besseren Verständnis der Nahrungsmittelallergien beitragen und die spezifische Allergiediagnostik unter Berücksichtigung der Altersklassen und eines eventuell assoziierten Heuschnupfens auf eine bestimmte Richtung (Typ A vor allem Milch, Ei, Getreide, Soja, Erdnuss, Fisch; Typ B vor allem Obst, Gemüse, Nüsse) lenken.

Lebensbedrohliche Reaktion: Anaphylaxie

Der anaphylaktische Schock stellt eine schwerwiegende, lebensbedrohliche und gelegentlich auch letal verlaufende allergische Reaktion auf Nahrungsmittel dar. In den letzten Jahren wurde eine Zunahme von akuten, lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel festgestellt [25]. Nahrungsmittelbedingte Anaphylaxien sind, je nach Statistik mit 33 % bis 60 %, – neben Arzneimitteln und Insektenstichen – die häufigste Ursache schwerer anaphylaktischer Reaktionen [26–28]. Letale oder lebensbedrohliche allergische Reaktionen auf

Nahrungsmittel kommen sowohl bei Säuglingen und Kindern, besonders aber bei Jugendlichen und Erwachsenen vor. Der Tod (häufig infolge Erstickung, seltener wegen kardiovaskulärem Schock) tritt meistens innerhalb von 30 Minuten nach Beginn der Symptomatik ein [29].

Das okkulte Vorkommen von Nahrungsmittelallergenen, z.B. Erdnussallergen als Erdnusspaste in Süßigkeiten und Schokolade, erschwert eine Karenz. Nicht nur Nahrungsmittel mit „versteckten“ Allergenen (Hamburger, Falafel, Saucen, Patisserie), sondern auch Mahlzeiten in Kantinen (Schulen, Betrieb) und Restaurants sind besonders gefährlich für Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie [30, 31]. Selbst bei aller Vorsicht können bei hochgradiger Sensibilisierung schwere ingestive Anaphylaxien vorkommen, wenn sich nur kleinste Mengen okkulten Allergene in der Nahrung befinden – z.B. wenn das verzehrte Nahrungsmittel in der gleichen Pfanne zubereitet wurde, in der zuvor ein anderes Nahrungsmittel gekocht wurde, auf das der Patient sensibilisiert ist [32]. Auch die Inhalation von Dämpfen, z.B. von Milch oder von Hummer und Fisch in Spezialitätenrestaurants kann bei Asthmatikern mit einer Nah-

rungsmittelallergie zum Erstickungstod führen [26, 27].

Diagnostik von Nahrungsmittelallergien

Die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie beruht auf Anamnese, Hauttestungen, Labordiagnostik, diagnostischer Eliminationsdiät und oraler Provokation.

Hauttests oder Serum-IgE-Bestimmungen zeigen nur das Vorhandensein entsprechender Sensibilisierungen auf die geprüften Nahrungsmittel, die bei Atopikern vor allem durch sogenannte Kreuzreaktivitäten vorkommen. Bei entsprechenden oralen Provokationstestungen bleiben dabei allergische Symptome häufig aus.

Eliminationsdiät

Eine diagnostische Eliminationsdiät der nach Anamnese und Diagnostik verdächtigen Nahrungsmittel sollte so lange dauern, bis eine signifikante Symptomlinderung erreicht ist, in der Regel ein bis maximal zwei Wochen. Für nicht-IgE-vermittelte Reaktionen mögen längere Zeiträume erforderlich sein. Es gibt aber Hinweise, dass eine zu lange Elimination bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie das Risiko für das Auftreten von Sofortreaktionen bei Wiedereinführung erhöht. Sie sollte daher vermieden werden. Durch die Auswertung einer detaillierten (vollständigen) Dokumentation anhand eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs kann die Diagnose erhärtet oder auch entkräftet werden. Auf diese Weise werden unnötige Nahrungsmiteleinschränkungen vermieden.

Wenn unter diagnostischer Karenzkost keine Symptombesserung eintritt, ist der Umfang der Diät sorgfältig zu überprüfen. Möglicherweise handelt es sich um eine nahrungsmittelunabhängige Symptomatik, es wurden mögliche Auslöser noch nicht identifiziert oder die Dokumentation beeinflusst die Reaktivität.

Nicht gestillte Säuglinge mit Verdacht auf Kuhmilchallergie benötigen für die Zeit der diagnostischen Elimination einen Kuhmilchersatz in Form einer intensiv hydrolysierten Kuhmilch- oder einer Aminosäure-Formula-Nahrung, der individuell ausgewählt werden sollte. Ändern sich die Symptome trotz sorgfältig kontrollierter Eliminationsdiät nicht,

Hier steht eine Anzeige.



ist eine Allergie gegenüber den gemiedenen Nahrungsmitteln höchst unwahrscheinlich.

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

Orale Provokation

In der Regel sind kontrollierte orale Provokationstestungen notwendig, um die Diagnose Nahrungsmittelallergie zu sichern oder eine klinische Toleranz zu beweisen. Verschiedene Leitlinien beschreiben das Vorgehen bei Nahrungsmittelprovokationen detailliert. Die Empfehlungen enthalten die vielen Variablen, die berücksichtigt werden müssen, um patientengerechte individuelle Provokationen durchführen zu können, wie Auswahl von Patienten, Sicherheitsaspekte, Art und Menge des zu verabreichenden Nahrungsmittels, Zeitabstände zwischen den einzelnen Gaben, Kriterien zur Beurteilung, Beobachtungszeiträume und Rezepturen.

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

Nahrungsmittelprovokationen werden normalerweise abgebrochen, sobald sich klinisch objektivierbare Reaktionen zeigen bzw. sind dann beendet, wenn die letzte verabreichte Menge und in der Regel eine repetitive Gabe der kumulativen Gesamtdosis ohne klinische Symptome vertragen wurde.

Mit Blick auf die Sicherheit sollten orale Provokationen nur dort stattfinden, wo allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie adäquat und altersentsprechend behandelt werden können.

Bei Nahrungsmittelzusatzstoff-Intoleranzen [33] ist die orale einfachblinde oder doppelblinde orale Provokation mit in Kapseln abgefüllten Additiva das ein-

zige wissenschaftlich anerkannte diagnostische Verfahren.

Labordiagnostik mit Extrakten tierischer Nahrungsmittelallergene

Tierische Proteine aus diversen Allergenquellen können ebenfalls Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel verursachen. Häufig stabil gegenüber Hitze und Verdauung, sind sie meistens für systemische allergische Reaktionen verantwortlich. Ihre strukturelle Ähnlichkeit bedingt serologische Kreuzreaktionen innerhalb einer Proteinfamilie, deren klinische Relevanz sich nicht am Testresultat ablesen lässt. Auf Grund der komplexen Sensibilisierungsmuster und guter Repräsentanz der Proteine genügt häufig eine Diagnostik mit den Extrakten.

Hühnerei: Die wichtigsten Allergene im Eiklar wurden identifiziert (Gal d 1, 2, 3, 4). Sensibilisierungen gegen das Major-Allergen Gal d 1 sind aufgrund seiner Hitzeresistenz mit persistierender Hühnerei-Allergie assoziiert. Ist das IgE im Verlauf einer Hühnereiallergie nicht mehr nachweisbar, kann dies als Hinweis auf eine beginnende Toleranz z.B. gegenüber gebackenem Hühnerei gelten.

Kuhmilch: Komplexe Sensibilisierungsmuster gegen überwiegend stabile Kuhmilch-Proteine und deren gute Repräsentanz im Kuhmilch-Extrakt sind Gründe für die Verwendung des Gesamtextrakts zur Diagnostik. Bestimmte Einzelallergene wie Bos d 8 (Kasein) sind aufgrund ihrer Stabilität mit persistierender Kuhmilchallergie und Reaktionen auf gegarte Milch(produkte) assoziiert. Sensibilisierungen gegen das hitzelabile Bos d 5 (Beta-Lactoglobulin) zeigen Reaktionen auf frische, nicht auf gekochte Kuhmilch; sinkendes oder fehlendes IgE ist ein Hinweis auf einsetzende Toleranz.

Fleisch: Allergien auf Säugetierfleisch, besonders nach Genuss von Innereien, können durch Sensibilisierungen gegen Serum-Albumine entstehen. Aufgrund der hohen Kreuzreaktivität genügt die IgE-Bestimmung gegen ein repräsentatives Serum-Albumin (z.B. Bos d 6 vom Rind).

Eine andere Quelle für allergische Reaktionen nach Fleischgenuss ist ein bei Säugetieren, aber nicht bei Primaten, vorkommendes Kohlenhydrat-Epitop („cross reactive carbohydrate determinant“ CCD): Galactose-alpha-1,3-Galactose (α -Gal). Diese Zuckerseitenkette ist für verzögerte urtikarielle und schwere anaphylaktische Reaktionen nach rotem Fleisch verantwortlich; Geflügelfleisch wird dagegen vertragen. Bei Verdacht auf eine Fleischallergie sind IgE-Bestimmungen gegen Albumine, gegen α -Gal (Ro307, ImmunoCAP ThermoFisher) und die vermutete Fleischsorte sinnvoll.

Fisch: Allergische Reaktionen auf Fisch beruhen häufig auf einem Major-Allergen aus der Gruppe der Parvalbumine (z.B. Gad c 1 vom Dorsch, Cyp c 1 vom Karpfen). Da zusätzliche spezie-spezifische Fisch-Allergene sensibilisieren können, ist eine Extrakt-Diagnostik mit der verdächtigten Fischart empfehlenswert. Die hohe Stabilität der meisten Fisch-Allergene gegenüber Hitze und die großen Mengen an Gesamtprotein erklären ihre Gefährlichkeit: Kleinste Mengen genügen als Auslöser für systemische Reaktionen.

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

Laboranalytik mittels molekularer Komponentendiagnostik

In der Labordiagnostik von Nahrungsmittelallergenen spielt heute zunehmend die molekulare Komponentendiagnostik eine wesentliche Rolle. In der Vergangenheit wurden fast ausschließlich Allergenextrakte zur Diagnostik verwendet. Diese Extrakte enthalten die

Hier steht eine Anzeige.



krankheitsauslösenden Komponenten neben weiteren, meist klinisch unbedeutenden Substanzen. Inzwischen sind viele Allergene im engeren Sinne, d. h. die verantwortlichen Proteine (oder Allergenkomponenten), identifiziert worden. Bei den Allergenkomponenten handelt es sich um die eigentlich allergieauslösenden Proteine oder Glykoproteine. Sie sind Teil des Allergenextrakts, das bislang zur Diagnostik eingesetzt wurde. Diese allergieauslösenden Proteine im engeren Sinne werden definitionsgemäß als Major-, Intermediär-, oder Minorallergene bezeichnet.

Nahrungsmittel sind komplexe Allergenquellen und enthalten diverse dieser (Glyko)proteine. Mittlerweile sind die wichtigsten Proteinfamilien und Einzelallergene pflanzlicher Nahrungsmittel identifiziert. Sie werden zunehmend zur IgE-Diagnostik eingesetzt.

Anhand der biologischen Verwandtschaft der betreffenden Nahrungsmittel und über die biochemische Ähnlichkeit der enthaltenden Allergene können wichtige Gruppen von Allergenkomponenten eingeteilt werden (nach Worm [7]):

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

Bet-v-1-homologe PR-10-Proteine: Die in Mitteleuropa häufige Birkenpollen-Allergie beruht überwiegend auf einer Sensibilisierung gegenüber dem Major-Allergen Bet v 1, einem natürlichen Pflanzen-Stressprotein („pathogenesis-related protein family 10“, PR-10). Ähnliche PR-10-Proteine kommen nicht nur in Baumpollen von Hasel, Erle, Buche

und Eiche, sondern auch in diversen Obst- und Gemüsesorten sowie Nüssen und Hülsenfrüchten vor. Sie sind Grundlage birkenpollenassoziierter Kreuzreaktionen z.B. gegen Äpfel, Kirschen, Pfirsiche, Haselnüsse u.v.a. Die Symptome bleiben wegen fehlender Hitze- und Verdauungsresistenz der PR-10-Proteine auf rohe Nahrungsmittel und meist auf den Mund- und Rachenraum beschränkt. Im Einzelfall werden auch bedrohliche systemische Symptome beobachtet (Beispiele: Gly m 4 im Soja, seltener auch Api g 1 im Sellerie, Dau c 1 in Karotten).

Lipidtransfer-Proteine: Systemische Reaktionen durch Obst, Gemüse, Nüsse, Leguminosen und Getreide können auf Lipidtransfer-Proteinen (LTP) beruhen. Vorwiegend im Mittelmeerraum beschrieben, entsteht eine primäre Sensibilisierung möglicherweise durch reife Pfirsiche. Die strukturelle Ähnlichkeit des Pfirsich-LTP Pru p 3 mit anderen hitze- und säurestabilen LTP bedingt Kreuzreaktionen gegenüber anderen pflanzlichen Nahrungsmitteln, z.T. unabhängig vom beschriebenen Bet-v-1-Cluster (z.B. Weintrauben, Heidelbeeren, Gemüse). Zum Sensibilisierungsnachweis genügt häufig das Leitallergen Pru p 3.

Samenspeicherproteine: Speicherproteine bezeichnen strukturell verwandte, stabile und klinisch bedeutsame Nahrungsmittelallergene, z.B. in Nüssen, Samen, Hülsenfrüchten (Leguminosen), zu denen auch Erdnuss, Sojabohne und Lupine zählen, wie auch Getreide (Cerealien). Anhand ihrer Struktur werden 2S-Albumine aus der Prolamin- und Globuline aus der Cupinsuperfamilie unterschieden. Die Globuline enthalten Vicilinen (7/8S-Globuline) und Legumine (11S-Globuline). Durch die stabile Struktur und den hohen Anteil am Gesamtprotein bereiten Speicherproteine selten Probleme bei der Diagnostik mit Extrakten. Durch ihre Stabilität gegenüber Hitze und Verdauung sind sie mit erhöhtem Risiko für systemische Symptome assoziiert und eignen sich gut für einen analytisch selektiven Sensibilisierungsnachweis/-ausschluss:

- Gly m 5 und 6 bei Soja-Allergie
- Ara h 1, 2, 3 und 6 bei Erdnuss-Allergie
- Cor a 9 und 14 bei Haselnuss-Allergie

- Jug r 1 und 2 bei Walnuss-Allergie
- Ber e 1 bei Paranuss-Allergie.

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

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

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

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

Interpretation der serologischen IgE-Diagnostik

Spezifisches IgE gegen Nahrungsmittelallergene kann nur bei Kenntnis der klinischen Reaktion des Patienten erfolgreich interpretiert werden [7]. Der spezifische IgE-Nachweis entspricht einer IgE-vermittelten Sensibilisierung, die nur bei übereinstimmender Anamnese oder positiver kontrollierter Provokation klinische Relevanz bekommt. Folgende Fehler sind bei der Interpretation möglich:

- Sensibilisierungen ohne korrespondierende Symptome werden als Allergie fehlgedeutet,
- fehlende oder kaum vorhandene Allergene im Extrakt können falsch-negative oder zu niedrige IgE-Werte bedingen,
- Laborfehler können sowohl falsch-negative als auch falsch-positive Befunde verursachen,
- bei der Interpretation quantitativer IgE-Konzentrationen ist Gesamt-IgE zu berücksichtigen: Sehr hohes Gesamt-IgE (z.B. bei Patienten mit atopischen Ekzemen, z.B. >2.000 kU/l) ist häufig mit zahlreichen Sensibilisierungen fraglicher klinischer Relevanz verknüpft. Bei niedrigem Gesamt-IgE (z.B. <20 kU/l) können auch geringe spezifische IgE-Werte diagnostisch bedeutsam und der Ausschluss einer Sensibilisierung erschwert sein.

Therapie und Prävention

Nahrungsmittelallergien infolge einer Kreuzreaktivität gegenüber primär inhalativen Allergenen sind häufig und nehmen wahrscheinlich zu. Die Besonderheit besteht in dem breiten Spektrum der IgE-Reaktivität, da die Sensibilisierung zumeist auf Proteine zurückzuführen ist, die in zahlreichen pflanzlichen, aber auch tierischen Nahrungsmitteln vorkommen können. Die molekulare Allergiediagnostik ermöglicht heutzutage, die Sensibilisierungsmuster spezifisch zu erfassen. Jedoch muss die allergologisch relevante Zuordnung immer im Hinblick auf die Anamnese bzw. einen oralen Provokationstest überprüft werden. Die Nahrungsmittelallergie infolge von Kreuzreaktionen löst in den meisten Fällen leichte allergische Symptome aus, kann jedoch insbesondere bei Verzehr

großer Proteinmengen auch zu schweren systemischen allergischen Reaktionen führen. Die Patienten müssen über die Verbreitung der Allergene, ihre Eigenschaften (Thermo- und Säurestabilität) und mögliche Bedrohlichkeit aufgeklärt werden. Sofern schwere allergische Reaktionen auftreten, werden die Patienten mit einem Notfallset gemäß Anaphylaxie-Leitlinie versorgt. Die einzige Therapie einer Nahrungsmittelallergie infolge inhalativer Sensibilisierung ist bislang die Karenz mittels individualisierter Eliminationsdiät, die von einer allergologischen Ernährungsfachkraft betreut werden sollte. Es gibt Hinweise aus der Literatur, dass im Rahmen einer spezifischen Immuntherapie gegenüber dem primären Allergen auch eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie klinisch verbessert werden kann, jedoch fehlen hierzu bislang ausreichende Daten aus klinisch kontrollierten Studien.

Diätverordnungen im Rahmen einer Nahrungsmittelallergie müssen auf einer korrekt durchgeführten allergologischen Diagnostik beruhen. Das Einhalten einer therapeutischen Eliminationsdiät stellt den Patienten aber vor große Schwierigkeiten. Unser heutiges Essverhalten mit Konsum von Fertigmahlzeiten und häufigem Auswärtsessen zusammen mit einer ungenügenden Deklaration zusammengesetzter Nahrungsmittel macht eine exakte Kenntnis über die Zusammensetzung der eingenommenen Nahrungsmittel unmöglich, sodass unbeabsichtigte Reexpositionen mit den zu meidenden Nahrungsmittelallergenen kaum zu umgehen sind. Nahrungsmittelallergiker mit systemischen Reaktionen müssen mit einem Notfallset, bestehend aus Antihistaminika, Kortikosteroiden (z.B. Prednison 50–100 mg) und – entscheidend für die Prognose – mit einem Adrenalin-Auto-Injektor (Asthmatiker ggfls. zusätzlich mit Salbutamol-Dosieraerosol), ausgerüstet werden.

Fazit

Von Nahrungsmittelallergien (bzw. Nahrungsmittelzusatzstoffallergien) spricht man nur, wenn die krankhaften Reaktionen durch immunologische Mechanismen entstehen, die in genetisch veranlagten Menschen die Bildung von aller-



Von der Birke zum Apfel:
Kreuzallergien nehmen zu

genspezifischen Antikörpern induzieren. Intoleranzen sind von Allergien abzugrenzen.

Für Betroffene stellen Nahrungsmittelallergien das ganze Jahr über einen erheblichen Einschnitt in ihrer Lebensqualität dar. Symptome treten in einer weiten Bandbreite auf – vom relativ harmlosen oralen Allergiesyndrom bis hin zu lebensbedrohenden Anaphylaxie. In den letzten Jahren wurde eine Zunahme von akuten, lebensbedrohlichen und tödlichen allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel festgestellt. Kreuzallergene Nahrungsmittelallergien nehmen durch Zunahme der Pollenallergien ebenfalls immer mehr zu.

Für eine einwandfreie Diagnostik ist die Durchführung von doppelblinden, placebokontrollierten oralen Provokationen (DBPCFC) unerlässlich.

Die wichtigste Therapieoption ist die Allergenkenz. Das okkulte Vorkommen von Nahrungsmittelallergenen, z.B. Erdnussallergen in Süßigkeiten und Schokolade, erschwert aber eine Karenz. Nicht nur Nahrungsmittel mit „versteckten“ Allergenen, auch Mahlzeiten in Kantinen und Restaurants sind besonders gefährlich für Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie.

Gefährdete Patienten sollten ausführlich aufgeklärt werden und ggf. mit einem Notfallset ausgestattet werden.

Literatur

www.springermedizin.de/hno-nachrichten

Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Allergiezentrum

An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
E-Mail: ludger.klimek@Allergiezentrum.org

Literatur

- Bruijnzeel-Koomen, C., et al., Adverse reactions to food: Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 1995. 50: p. 623-635.
- Wüthrich, B., Begriffsbestimmung: Nahrungsmittelallergien und Nahrungsmittelintoleranzen., in *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. Immunologie – Diagnostik – Therapie – Prophylaxe. 2., überarbeitete Auflage, L. Jäger und B. Wüthrich, Editors. 2002, Urban & Fischer: München-Jena. p. 1-2.
- Zopf, Y., et al., Differentialdiagnose von Nahrungsmittelunverträglichkeiten. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(21): p. 359-70.
- Pichler, W., et al., Allergologie und Alternativmedizin. Stellungnahme zu paramedizinischen Verfahren, speziell Bioresonanz, bei allergischen Erkrankungen. *Schweiz. Ärzteztg*, 1995. 76: p. 1229-1232.
- Ortolani, C., et al., Controversial aspects of adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee*. *Allergy*, 1999. 54(1): p. 27-45.
- Jäger, L., Pathogenese, in *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. Immunologie – Diagnostik – Therapie – Prophylaxe. 2., überarbeitete Auflage, L. Jäger und B. Wüthrich, Editors. 2002, Urban & Fischer: München-Jena. p. 27-56.
- Worm, M. and e. al., Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DG-AKI). . 2015.
- Kajosaari, M., Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr Scand*, 1982. 71(5): p. 815-9.
- Young, E., et al., A population study of food intolerance. *Lancet*, 1994. 343(8906): p. 1127-30.
- Jansen, J.J., et al., Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol*, 1994. 93(2): p. 446-56.
- Communities, C.o.t.E., Report of a working group on adverse reactions to ingested additives. Reports of the Scientific Committee for Food, Twelfth series: EUR 7823. Brussels 1982.
- Young, E., et al., The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond*, 1987. 21(4): p. 241-7.
- Fuglsang, G., et al., Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol*, 1993. 4(3): p. 123-9.
- Wüthrich, B., Allergien: Umweltkrankheiten Nummer 1. Der Allergie-Patient im Spannungsfeld zwischen Schul- und Alternativmedizin. *Dermatol. Beruf Umwelt*, 2001. 49(3): p. 136.
- Wüthrich, B., Epidemiologie der Allergien in der Schweiz. *Therapeutische Umschau*, 2001. 58: p. 253-258.
- Ballmer-Weber, B.K. and B. Wüthrich, Die Nahrungsmittelallergie und ihre diätetische Behandlung. *Aktuel. Ernähr. Med.*, 2001. 26: p. 123-129.
- Frei, T., C. Oertmann, and K.C. Bergmann, Vergleich von Pollenflugdaten und pollen-assoziiertem oralen Allergie-Syndrom. *Allergologie*, 1998. 21: p. 98-104.
- Sampson, H.A., Managing peanut allergy. *BMJ*, 1996. 312(7038): p. 1050-1.
- FAO/WHO, Food balance sheets. 1997.
- Wüthrich, B., Epidemiology of allergies and intolerance caused by foods and food additives: the problem of data validity, in *Food Allergies and Intolerances*, S.d.D. Forschungsgemeinschaft, Editor. 1996, VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim. p. 31-39.
- Wüthrich, B., Prävalenz. Die falschen Vorstellungen und das Problem der Datenvalidität., in *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. Immunologie – Diagnostik – Therapie – Prophylaxe. 2., überarbeitete Auflage, L. Jäger und B. Wüthrich, Editors. 2002, Urban & Fischer: München-Jena. p. 3-6.
- Wüthrich, B. and B.K. Ballmer-Weber, Diagnostik, in *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. Immunologie – Diagnostik – Therapie – Prophylaxe. 2., überarbeitete Auflage, L. Jäger und B. Wüthrich, Editors. 2002, Urban & Fischer: München-Jena. p. 69-92.
- Wüthrich, B., Klinik der Nahrungsmittelallergien, in *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. Immunologie – Diagnostik – Therapie – Prophylaxe. 2., überarbeitete Auflage, L. Jäger und B. Wüthrich, Editors. 2002, Urban & Fischer: München-Jena. p. 43-56.
- Pichler, W.J., IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien. Klassifikation basierend auf dem Sensibilisierungsweg. *Allergologie*, 1998. 21: p. 441-450.
- Sheikh, A. and B. Alves, Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ*, 2000. 320(7247): p. 1441.
- Wüthrich, B., Lethal or life-threatening allergic reactions to food. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2000. 10(2): p. 59-65.
- Wüthrich, B. and B.K. Ballmer-Weber, Food-induced anaphylaxis. *Allergy*, 2001. 56 Suppl 67: p. 102-4.
- Wüthrich, B., Tödliche Nahrungsmittelallergien. *medicos*, 2002. 3: p. 16-20.
- Pumphrey, R.S., Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*, 2000. 30(8): p. 1144-50.
- Borelli, S., M.D. Anliker, and B. Wüthrich, Anaphylaxie auf Erdnuss: das Problem versteckter Allergene. *Dtsch. med. Wschr.*, 1999. 124: p. 1197-1200.
- Schappi, G.F., et al., Hidden peanut allergens detected in various foods: findings and legal measures. *Allergy*, 2001. 56(12): p. 1216-20.
- Trojan, A. and B. Wüthrich, Anaphylaktische Reaktion nach Genuss eines durch Buchweizen kontaminierten Weizenburgers bei hochgradiger Sensibilisierung auf Buchweizen. *Allergologie*, 1995. 18: p. 334-336.
- Jäger, L. and B. Wüthrich, Nahrungsmittelzusatzstoffe, in *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. Immunologie – Diagnostik – Therapie – Prophylaxe. 2., überarbeitete Auflage, L. Jäger und B. Wüthrich, Editors. 2002, Urban & Fischer: München-Jena. p. 177-192.
- Wüthrich, B., Specific IgG antibodies as markers of adverse reactions to food. *Contra! Monogr Allergy*, 1996. 32: p. 226-7.
- Jarisch, R., Histamin-Intoleranz. 1999, Stuttgart: Thieme.
- Johansson, S.G., et al., A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001. 56(9): p. 813-24.
- Böttcher, I. and L. Klimek, Histamin-Intoleranz-Syndrom. *HNO*, 2008 Aug. 56(8): p. 776-83.
- Maintz, L., T. Bieber, and N. Novak, Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz. *Dtsch Arztebl*, 2006(103): p. 3477-3483.
- Klimek, L., et al., Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014. 14(6): p. 441.
- Klimek, L. and O. Pfaar, Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am*, 2009. 29(4): p. 669-75.
- Dieterich, W., et al., Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*, 1997. 3(7): p. 797-801.
- Ludvigsson, J.F., et al., Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(5): p. 818-24.
- White, L.E., et al., The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics*, 2013. 132(4): p. e924-31.
- Petersen, J., et al., Determinants of gliadin-specific T cell selection in celiac disease. *J Immunol*, 2015. 194(12): p. 6112-22.
- Schuppan, D., Y. Junker, and D. Barisani, Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, 2009. 137(6): p. 1912-33.
- Husby, S., et al., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. 54(1): p. 136-60.
- J., F. and e. al, S2k-Leitlinie Zöliakie. AWMF-Register Nr. 021/021. 2014.