

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und  
Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

DISSERTATION

Therapie der Erdnussallergie mittels rush und konventioneller  
oralen Immuntherapie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helen Ulbricht

aus Wolfsburg

Datum der Promotion: 05.06.2016

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	2
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	5
<b>ABSTRACT (Deutsch)</b>	7
<b>ABSTRACT (Englisch)</b>	9
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Allergie</b>	10
<b>1.2 Anaphylaxie</b>	12
1.2.1 Anaphylaxie und Nahrungsmittel	14
1.2.2 Therapie der Anaphylaxie	15
<b>1.3 Nahrungsmittelallergien und Nahrungsmittelunverträglichkeiten</b>	17
1.3.1 Definition	17
1.3.2 Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien	18
1.3.3 Augmentationsfaktoren	21
1.3.4 Therapie bei NM-Allergie / allergischer Reaktionen auf Nahrungsmittel	21
1.3.5 Historie der Nahrungsmittelallergien	22
1.3.6 Pathogenese der Nahrungsmittelallergien	23
1.3.7 Prävalenz von Nahrungsmittelallergien	29
<b>1.4 Erdnussallergie</b>	30
1.4.1 Die Erdnuss	30
1.4.2 Erdnussallergie	32
1.4.2.1 Epidemiologie	32
1.4.2.2 Entstehung der Erdnussallergie	33
1.4.2.3 Lebensqualität mit Erdnussallergie	34
1.4.2.4 Bisher bestehende Therapieoptionen bei Erdnussallergie	35
<b>1.5 Orale Toleranz</b>	35
1.5.1 Das Immunsystem des Gastrointestinal Trakts	35
1.5.2 Orale Toleranz – Historie	36
1.5.3 Was ist orale Toleranz / Immunität und wie entsteht sie?	37
1.5.4 Mechanismen der oralen Toleranz	37
1.5.5 Andere wichtige Faktoren der Toleranzentstehung	39
<b>1.6 Immuntherapie</b>	40
1.6.1 Allergenspezifische Immuntherapie	40
1.6.2 Nicht allergenspezifische Immuntherapie	43
<b>1.7 Orale Immuntherapie</b>	44

<b>2</b>	<b>METHODIK</b>	<b>46</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung</b>	<b>46</b>
2.1.1	Studienpopulation	46
2.1.2	Einschlusskriterien	46
2.1.3	Relative Ausschlusskriterien	46
2.1.4	Absolute Ausschlusskriterien	46
2.1.5	Patientenrekrutierung	47
2.1.6	Einverständniserklärung	48
<b>2.2</b>	<b>Datenerfassung /Studiendurchführung</b>	<b>49</b>
2.2.1	Studienprotokoll / Studiendesign	49
2.2.2	Anamnesebogen	52
2.2.3	Notfallschulung	53
2.2.4	Doppel blind Placebo kontrollierte Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss (DBPCFC)	55
2.2.5	SCORAD	58
2.2.6	Haut-Prick-Test (skin prick test = SPT)	58
2.2.7	Blutuntersuchungen	60
2.2.7.1	Serologische Untersuchungen / gesamt IgE, allergenspezifisches IgE, IgG <sub>4</sub>	60
<b>2.3</b>	<b>Statistische Analyse</b>	<b>60</b>
<b>2.4</b>	<b>Rush – OIT Protokoll</b>	<b>61</b>
<b>2.5</b>	<b>Langzeit-OIT Protokoll / Tagesklinische Steigerungen</b>	<b>63</b>
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>66</b>
<b>3.1</b>	<b>Klinische Patientendaten vor Beginn der OIT mit Erdnuss im Rahmen der ersten zwei stationären Vorstellungstermine V0 und V1</b>	<b>66</b>
<b>3.2</b>	<b>Doppelt-Blinde-Placebo-Kontrollierte-Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss</b>	<b>67</b>
<b>3.3</b>	<b>Klinische Ergebnisse der Oralen Immuntherapie – Rush Steigerung</b>	<b>67</b>
<b>3.4</b>	<b>Klinische Ergebnisse der Oralen Immuntherapie – Langzeit Steigerung</b>	<b>72</b>
<b>3.5</b>	<b>Immunologische Veränderungen während der Oralen Immuntherapie</b>	<b>77</b>
3.5.1	Klinische und laborchemische Sicherheitsdaten – Nebenwirkungsprofil der Oralen Immuntherapie mit Erdnuss	77
3.5.2	SCORAD	81
3.5.3	Haut Prick Test	81

<b>4. DISKUSSION</b>	<b>84</b>
<b>4.1 Sicherheit und klinische Effektivität der Erdnuss OIT: Rush Protokoll</b>	<b>84</b>
<b>4.2 Diskussion der Ergebnisse des Langzeit Protokolls</b>	<b>86</b>
4.2.1 Klinische Effektivität der Erdnuss OIT: Langzeit Protokoll	86
4.2.2 Sicherheit der Erdnuss OIT: Langzeit Protokoll	90
4.2.3 Sicherheit und klinische Effektivität der Erdnuss OIT bei Patienten mit Asthma Bronchiale	93
4.2.4 Sicherheit und Aussagekraft des Hautpricktests vor und während der Erdnuss OIT	94
4.2.5 Etablierung einer langfristigen Toleranz gegenüber Erdnuss durch Langzeit OIT?	95
<b>4.3 Diskussion des Studienaufbaus</b>	<b>96</b>
<b>4.4 Schlussfolgerungen</b>	<b>97</b>
<b>5. LITERATUR</b>	<b>99</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>109</b>
<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN</b>	<b>110</b>
<b>LEBENS LAUF</b>	<b>111</b>
<b>KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE</b>	<b>117</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>118</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ag	Antigen
Ak	Antikörper
allerg.	Allergisch/ allergische/allergischer
allergenspez.	Allergenspezifisch/ allergenspezifisches
APC/ APCs	Antigen präsentierende Zelle/ Antigen präsentierende Zellen
ass.	Assoziiert
BN	Baumnuss
Bzw.	Beziehungsweise
DBPCFC	Doppelt blinde, Placebo kontrollierte Nahrungsmittel Provokation
EN	Erdnuss
Fam.	Familie
GALT	gut associated lymphoid tissue = Darm assoziiertes lymphatisches Gewebe
GIT	Gastrointestinal Trakt
HE	Hühnerei
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IFN	Interferon
INFG	Interferon Gamma
Insbes.	Insbesondere
IT	Immuntherapie
i.v.	Intravenös
KM	Kuhmilch
Lj.	Lebensjahr
LZ	Langzeit
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue = Mukosa assoziiertes lymphatisches Gewebe
Max.	Maximal/ Maximum
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
Min.	Mindestens/ Minimum
Mio.	Millionen

Mitgl.	Mitglied
MM	Muttermilch
MZ	Mahlzeit/Mahlzeiten
NM	Nahrungsmittel
OIT	Orale Immuntherapie
OVA	Ovalbumin = Hühnereiprotein
päd.	Pädiatrisch
PG	Prostaglandin
pos.	Positiv
SCORAD	Scoring of atopic dermatitis = Bewertung der atopischen Dermatitis
SCIT	Spezifische subkutane Immuntherapie
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Spezifische sublinguale Immuntherapie
spez.	Spezifisch
SPT	skin prick test = Haut Prick Test
TCR	T – Zell Rezeptor
TH <sub>1</sub>	T – Helfer <sub>1</sub> Zellen
TH <sub>2</sub>	T – Helfer <sub>2</sub> Zellen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
Treg-Zelle	Regulatorische T-Zelle
Vit.	Vitamin
Z.Z.	Zurzeit

## **ABSTRACT (Deutsch):**

Hintergrund: Die bisher einzige Therapieoption bei Erdnussallergie ist die strikte Allergenmeidung. Aufgrund der hohen Allergenität der Erdnuss besteht jedoch fortwährend das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion. Die Lebensqualität der Betroffenen, sowie die ihrer Familien, ist eingeschränkt. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Immuntherapie mit Erdnuss zu prüfen.

Methoden: Es wurden 23 Patienten (3,2 – 14,3 Jahre) nach der Bestätigung einer IgE-vermittelten Erdnussallergie durch eine doppelt blinde, Placebo kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC), in den OIT (Orale Immuntherapie) Rush – Teil der Studie eingeschlossen. Sie erhielten, einem Steigerungsprotokoll folgend, über 7 Tage, geröstete Erdnuss. Wenn das Ziel der protektiven Dosis von 0,5 g gerösteter Erdnuss nicht erreicht wurde, gingen die Patienten in den Langzeit (LZ) OIT – Teil der Studie über. Hier erhielten sie entsprechend dem Langzeitsteigerungsprotokoll 14 tägige Dosissteigerungen, bis mindestens 0,5 g geröstete Erdnuss vertragen wurden. Sobald das Ziel erreicht war gingen die Patienten in eine 8 wöchige Erhaltungsphase, welche von einer 2 wöchigen Meidung des Erdnussallergens und im Anschluss von einer zweiten DBPCFC gefolgt wurde.

Ergebnisse: Nach erfolgter Rush OIT – Teil vertrugen die Patienten im Median nur 0,15 g geröstete Erdnuss. Die Rush – OIT wurde von 22 der 23 Patienten beendet. Alle verbleibenden Patienten nahmen in der Folge an der LZ – OIT teil. Nach im Medium 7 Monaten erreichten 14 Patienten die protektive Dosis von 0,5 g gerösteter Erdnuss. Bei der 2. DBPCFC fiel der Median der maximal tolerierten Menge an gerösteter Erdnuss mit 1 g (Spannweite 0,25 – 4 g) deutlich höher aus, als bei der Eingangsuntersuchung (Median 0,19 g, Spannweite 0,015 – 1 g). Im Rahmen des LZ – Protokolls wurden insgesamt 6137 Erdnussdosen verabreicht. Bei 2,6 % dieser Gaben kam es zu allergischen Nebenwirkungen. Bei 1,3 % handelte es sich um pulmonale Reaktionen, zu kardiovaskulären Nebenwirkungen oder dem Einsatz von Adrenalin kam es nicht. Bei 4 der 22 Patienten musste die LZ – OIT aufgrund wiederholter, hauptsächlich pulmonaler, Nebenwirkungen abgebrochen werden. Es zeigte ein Zusammenhang mit der vorbestehenden Diagnose eines Asthma bronchiales und dem Ausscheiden aus der Studie ab. Erdnusspezifische IgE Werte < 27 kU/l in Kombination mit einer kleinen Erdnussquaddel beim Hautpricktest, sowie einer vorbestehenden atopischen Dermatitis sprachen hingegen für ein positives Abschneiden.

Zusammenfassung: Bei der oralen Immuntherapie mit Erdnuss scheint die langsame Steigerung der Allergenmengen, im Gegensatz zur Rush – OIT, bei Hochrisikopatienten für anaphylaktische Reaktionen sicherer zu sein. Hierdurch konnte bei bestimmten Patienten eine klinische Toleranz gegenüber kleineren Erdnussmengen erreicht werden.



## **ABSTRACT (English):**

Background: Up to date, the only possible treatment for peanut allergy is avoidance. Because of the high allergenicity of the peanut protein, the patients are at high risk for adverse reactions and therefore, they have a low quality of life. The aim of our study was to investigate the safety and efficiency of oral immunotherapy (OIT) in peanut allergic patients.

Methods: After a double blind, placebo controlled food challenge (DBPCFC), 23 patients with IgE mediated peanut allergy received OIT following a rush protocol with roasted peanut for 7 days. If the aim of 0.5 g roasted peanut was not reached, patients continued with a long-term buildup protocol using biweekly dose increases up to at least 0.5 g peanut. As soon as this dose has been reached, the patients went to a maintenance phase for 8 weeks followed by 2 weeks of peanut avoidance and a final DBPCFC.

Results: 22 of 23 patients concluded the rush – OIT and tolerated a median of 0.15 g roasted peanut. All 22 patients continued with the long-term OIT. After a median of 7 months, the protective dose of 0.5 g roasted peanut was reached by 14 patients. At the final DBPCFC the median tolerated dose was 1 g roasted peanut (range 0.25 – 4 g) and much higher than the initially tolerated dose (median 0.19 g, range 0.015 – 1 g). A total of 6137 peanut doses were given during long-term OIT. In 2.6 % allergic reactions occurred. In 1.3 %, the airways were affected. No cardiovascular side effects were noted and no epinephrine was needed. 4 out of the 22 patients were excluded because of pulmonary side effects. We found a relationship between the previous diagnosis of bronchial asthma and the drop out of our study. Peanut specific IgE < 27 kU/l, combined with a small skin prick test for peanut and an atopic dermatitis seemed to indicate a positive outcome of the study.

Conclusion: In contrast to rush OIT, long-term OIT appears to be safe and of some benefit in many patients with peanut allergy, even in high risk patients for anaphylactic reactions.

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Allergie

Der Begriff Allergie wurde 1906 erstmals von C. v. Pirquet verwendet<sup>1,2</sup> und beschreibt eine gesteigerte Immunantwort des Organismus auf eine normalerweise verträgliche Substanz. Ein wiederholter Kontakt mit dieser Substanz, dem Allergen, kann zu bestimmten Krankheitssymptomen führen.

Allergische Erkrankungen stellen heutzutage das häufigste, nicht Infekt bedingte gesundheitliche Problem bei Kindern und Jugendlichen dar und verzeichnen vor allem in den Industrienationen einen steigenden Trend. Bei atopisch vorbelasteten Eltern sind es bis zu 80 % der Kinder, die von einer allergischen Erkrankung betroffen sind (Deutscher Allergie und Asthma Bund e.V., Tabelle 1). Insgesamt sind derzeit ca. 23 % der 0-17 jährigen Kinder und Jugendlichen von min. einer Erkrankung des atopischen Formenkreises betroffen<sup>3</sup>. Dazu zählen neben dem Asthma bronchiale, der allergischen Rhinokonjunktivitis und der atopischen Dermatitis auch die Nahrungsmittelallergien, welche sich oftmals schon im Säuglingsalter oder der Neonatalzeit manifestieren<sup>4</sup>. Die schwerste Ausprägung der Allergie stellt die anaphylaktische Reaktion dar, welche in ihrer schwersten Ausprägung einen tödlichen Ausgang haben kann<sup>5,6</sup>.

Gell und Coombs haben die Allergien je nach ihrem zeitlichen und immunopathologischen Verlauf in vier unterschiedliche Typen unterteilt, welche sowohl isoliert, nacheinander oder auch kombiniert ablaufen können.

Die allergische **Typ I** Reaktion ist eine IgE/Mastzell-vermittelte Sofortreaktion.

Die Typ 1 Reaktion ist die häufigste allergische Reaktionsform und ebenfalls die, für eine Nahrungsmittelallergie typischste allergische Reaktionsweise.

Beispiele für diesen Allergie-Typ sind Urtikaria, allergische Konjunktivitis, Heuschnupfen und das allergische Asthma. Weiter zählen zum Soforttyp das angioneurotische Ödem (Quincke-Ödem) und der anaphylaktische Schock. Zwischen Antigenexposition und Ausbildung der Symptome vergehen bei der allergischen Typ 1 Reaktion nur einige Sekunden bis Minuten, selten auch wenige Stunden.

Bei der **Typ-II-Allergie** (zytotoxischer Typ) bilden sich innerhalb weniger Stunden Immunkomplexe zwischen Antigenen wie z.B. bestimmten Medikamenten oder transfundiertem Blut und körpereigenen, im Blutstrom kreisenden IgG- oder IgM-

Antikörpern. Hierdurch werden körperfremde Antigene direkt an eine Zelle gebunden, wodurch die körpereigene Zelle selbst zu einem Antigen wird, das bekämpft werden muss. Typische Beispiele für eine Typ-II-Allergie sind die medikamenten-induzierte Thrombopenie, die hämolytische Anämie nach Transfusionszwischenfall, der Morbus haemolyticus neonatorum, die Hashimoto-Thyreoiditis oder die allergische Agranulozytose.

Die allergische **Typ III** Reaktion ist eine Immunkomplexerkrankung. Bei der Antigen-Antikörper-Reaktion entstehen mehr Immunkomplexe, als durch Phagozyten abgebaut werden können. Die Immunkomplexe (IgG oder IgM) aktivieren das Komplementsystem, die entstehende Entzündungsreaktion führt zur Erhöhung der Permeabilität der Gefäße und ermöglicht so eine subendotheliale Ablagerung der Immunkomplexe im Gewebe, woraus eine dauerhafte entzündliche Schädigung des Gewebes resultiert. Beispiele die Typ-III-Allergie sind z.B. die allergische Alveolitis und der Lupus erythematodes.

Die **Typ-IV-Allergie** ist eine verzögerte T-Zell-vermittelte Reaktion, Immunglobuline spielen hier keine Rolle. Nach Antigenprozessierung durch antigenpräsentierende Zellen werden Antigen-Epitope im MHC-Klasse II Komplex T-Zellen präsentiert. Durch die lokale Entzündungsreaktion entsteht eine Papel. Die Symptome treten beim Allergie Typ IV nicht sofort, sondern erst 12-72 Stunden nach dem Allergenkontakt auf.

Beispiele für die allergische Typ IV Reaktion sind z.B. die Tuberkulinreaktion und das Kontaktekzem.

Tabelle 1: Allergierisiko bei familiärer Vorbelastung (Quelle: Deutscher Allergie und Asthma Bund e.V.)

<b>Familiäre Belastung</b>	<b>Allergierisiko in Prozent</b>
Kein Elternteil oder Geschwisterkind allergisch	15
Ein Geschwisterkind allergisch	25 – 35
Ein Elternteil allergisch	20 – 40
Beide Elternteile allergisch	50 – 60
Beide Elternteile allergisch auf dasselbe Allergen	60 – 80

## 1.2 Anaphylaxie

Obwohl mehr als 100 Jahre seit der ersten veröffentlichten Beschreibung einer Anaphylaxie vergangen sind, gibt es immer noch keine einheitliche Definition der Anaphylaxie. Allgemein beschrieben ist eine Anaphylaxie die schwerste IgE vermittelte, lebensbedrohliche, generalisierte oder systemische Hypersensitivitätsreaktion, die zwei oder mehr Organsysteme betrifft und in mehrere verschiedene Schweregrade unterteilt werden kann wobei sie plötzlich beginnen und bis hin zum Tode führen kann<sup>5</sup>.

Es liegen verschiedene Leitlinien vor, die sich alle voneinander in Hinsicht der Definition, Schweregradeinteilung und auch zum Teil im Management der Anaphylaxie unterscheiden. So gibt es die nationale S2-AWMF-Leitlinie zur „Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen“<sup>7</sup>, welche z. Z. neu überarbeitet wird. Es gibt eine nordamerikanische Leitlinie<sup>8</sup> (Tabelle 2), sowie eine europäische unter Federführung der EAACI<sup>9</sup> (Tabelle 3), welche sich speziell den Aspekten der Anaphylaxie im Kindesalter gewidmet haben. Die aktuellste Leitlinie wurde von der World Allergy Organisation 2011<sup>10</sup> mit einer Aktualisierung von 2012<sup>11</sup> publiziert. Aufgrund der eher uneinheitlichen Definition einer Anaphylaxie, aber auch aufgrund von regionalen Unterschieden, variieren publizierte Prävalenz- bzw. Inzidenzraten erheblich. So werden die Lebenszeitprävalenzen für anaphylaktische Reaktionen mit 0,05-2 % angegeben<sup>12</sup>. Tödlich verlaufende Anaphylaxien werden hochgerechnet auf 0,33 Fälle pro 1 Millionen Menschen pro Jahr in England<sup>13</sup> oder 0,64 tödliche Fälle pro 1 Millionen Menschen pro Jahr in Australien<sup>14</sup>, wobei spezifische Daten für Kinder bzw. Jugendliche sehr rudimentär sind. Die Inzidenzrate in diesem Altersspektrum wird zwischen 0,2 und 10,5/100.000 Personenjahren angegeben<sup>15,16</sup>. Es scheint, dass die Krankenhaus-Aufnahmen aufgrund von anaphylaktischen Reaktionen zwischen 1990 (6/1 Mio. Aufnahmen) und 2000 (41/1 Mio. Aufnahmen) deutlich zugenommen haben. Besonders in der Altersgruppe der < 5 Jahre alten Kinder, die wegen nahrungsmittelbedingter, anaphylaktischen Reaktionen aufgenommen wurden, konnte ein deutlicher Anstieg der Hospitalisationen beobachtet werden<sup>14</sup>.

Schwere Grad	Haut	Gastro-intestinal Trakt	Atemwege	Kardio-Vaskulär	Neurologisch
1	Lokaler Juckreiz, lokaler Flush, Urtikaria, Angioödem	Lokaler Juckreiz, Orales Allergiesyndrom, leichte Lippenschwellung			
2	Generalisierter Juckreiz, generalisierter Flush, Urtikaria, Angioödem	Eines der unter 1 genannten Kriterien, Übelkeit und/oder einmaliges Erbrechen	Verschollene Nase und/oder Niesen		Veränderung des Aktivitätslevels
3	Eines der unter 1-2 genannten Kriterien	Eines der unter 1-2 genannten Kriterien und wiederholtes Erbrechen	Laufende Nase, deutlich verschollene Nase, Gefühl von Juckreiz oder Enge im Hals	Tachykardie (Steigerung der Herzfrequenz um 15 Schläge/min)	Veränderung des Aktivitätslevels plus Ängstlichkeit
4	Eines der unter 1-2 genannten Kriterien	Eines der unter 1-3 genannten Kriterien und Durchfall	Eines der unter 2-3 genannten Kriterien, Heiserkeit, bellender Husten, Schluckbeschwerden, Dyspnoe, Giemen, Zyanose	Kriterium Nummer 3, Arrhythmie und/oder leichte arterielle Hypotonie	Schwindel, Benommenheitsgefühl, Gefühl des drohenden Bewusstseinsverlusts
5	Eines der unter 1-2 genannten Kriterien	Eines der unter 1-4 genannten Kriterien und Verlust der Darmkontrolle	Eines der unter 1-4 genannten Kriterien, respiratorischer Arrest	Deutliche Bradykardie und/oder deutliche arterielle Hypotension oder Herzstillstand	Bewusstseinsverlust

Tabelle 2: H. Sampson (Pediatrics 2003): Einteilung der Nahrungsmittelanaphylaxie nach dem Schweregrad der klinischen Symptome<sup>5</sup>.

Grad	Haut	Gastrointestinal-Trakt	Respirationstrakt	Herz-/ Kreislauf	ZNS
<b>I Mild</b>	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	OAS Übelkeit Bauchschmerzen Erbrechen	Niesen (ARK) OAS Kloßgefühl Mildes Pfeifen	Tachykardie	Angst Still
<b>II Moderat</b>	wie oben	wie oben, Durchfall starke Schmerzen rezidivierendes Erbrechen	wie oben, <b>Heiserkeit</b> <b>bellender Husten</b>  <b>Schluckbeschwerden</b> <b>Stridor</b> <b>Atemnot</b> <b>Pfeifen</b>	wie oben	wie oben Benommenheit
<b>III Schwer</b>	wie oben	wie oben, Verlust der Darmkontrolle	wie oben, <b>Zyanose</b> <b>Atemstillstand</b>	<b>Arterielle Hypotension</b> <b>Arrhythmie</b> <b>Schwere Bradykardie</b> <b>Herzstillstand</b>	<b>Bewusstlosigkeit</b>

Tabelle 3: Schweregradeinteilung der Anaphylaxie nach A. Muraro 2007 (EAACI)<sup>9</sup>  
Fettgedruckten Symptome: Indikation für Gabe von Adrenalin i.m.

## 1.2.1 Anaphylaxie und Nahrungsmittel

Über die Hälfte aller anaphylaktischen Reaktionen in Nordamerika, Europa, Asien und Australien sind auf Nahrungsmittelallergien zurückzuführen<sup>5,17,18</sup>. Bei Kindern sind es je nach Land sogar bis zu 80 %<sup>19</sup>. Jedes Nahrungsmittel (NM) kann eine solche Reaktion hervorrufen, Erdnüsse, Baumnüsse, Fisch und Schalentiere sind jedoch die häufigsten Auslöser<sup>17,20,21</sup>.

Nahrungsmittel Gruppen	Einzelne Nahrungsmittel	Kinder
<b>Hülsenfrüchte</b>	Erdnuss	26
	Soja	1
	Erbse	2
	Kichererbse	1
	Lupine	1
	Hülsenfrüchte (nicht spezifiziert)	5
	N (gesamt)	36
<b>Baumnüsse</b>	Haselnuss	11
	Cashewkerne	5
	Mandel	4
	Walnuss	3
	Pistazie	2
	Pinienkerne	0
	Paranuss	1
	Nüsse (nicht spezifiziert)	3
	N (gesamt)	29
<b>Tierprodukte</b>	Kuhmilch	11
	Hühnerei	8
	Fisch	4
	Krusten – und Schalentiere	2
	Schweinefleisch	0
	Tierprodukte (nicht spezifiziert)	1
	N (gesamt)	26
<b>Früchte</b>	Apfel	2
	Mango	2
	Banane	0
	Dattel	0
	Litschi	1
	Feige, Heidelbeere, Kiwi	0
	Pfirsich, Pflaume, Stachelbeere	0
	Weintraube, Zitrusfrucht	0
	Früchte (nicht spezifiziert)	0
N (gesamt)	5	
<b>Gemüse</b>	Sellerie	2
	Karotte	0
	Tomate	0
	Paprika	1
	Chicorée, Pastinake	0
	N (gesamt)	3

Tabelle 4: Die häufigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen auf Nahrungsmittel im Kindesalter<sup>17,22</sup>.

2005 veröffentlichten A. Mehl et al. eine Umfrage unter deutschen Kinderärzten, in welcher diese über anaphylaktische Reaktionen ihrer Patienten im zurückliegenden Jahr befragt wurden. Die Umfrage ergab, dass in den betreffenden 12 Monaten 103 Fälle einer Anaphylaxie beobachtet wurden. Das mediane Alter, in welchem die Kinder anaphylaktisch reagierten, betrug fünf Jahre. 58 % der anaphylaktischen Reaktionen ereigneten sich im häuslichen Umfeld. In 57 % der Fälle wurden NM als auslösender Faktor identifiziert, gefolgt von Insektenstichen (13 %) und einer Immuntherapie (12 %). In 8 % der Anaphylaxie-Fälle konnte kein auslösendes Agens identifiziert werden. Unter den NM waren mit jeweils 20 % Erdnüsse und BN die mit Abstand häufigsten auslösenden Faktoren<sup>23</sup>.

Die Daten des deutschsprachigen Allergieregisters (Deutschland, Österreich und Schweiz) veröffentlicht von S. Hompes et al 2011 erbrachten ähnliche Ergebnisse (Tabelle 4). Bei 18 % der untersuchten Patienten wurden Trigger Faktoren der Anaphylaxie festgestellt. Bei 26 % der Patienten trat während des Beobachtungszeitraums (2006–2009) eine weitere anaphylaktische Reaktion auf<sup>17</sup>.

### **1.2.2 Therapie der Anaphylaxie**

Eine Anaphylaxie stellt immer eine Notfallsituation dar. Sämtliche Leitlinien zur Anaphylaxie betonen, dass die intramuskuläre Gabe von Adrenalin therapeutisch an erster Stelle steht<sup>9,24</sup>. Die Indikation zur Adrenalingabe ist, nach den europäischen Anaphylaxie Leitlinien für Kinder, bei allen respiratorischen oder kardiovaskulären Symptomen gegeben (Tabelle 3, Kasten 1)<sup>9</sup>. Die Anwendung von Antihistaminika und Glukokortikoiden wird in den einzelnen Leitlinien unterschiedlich gewertet. In Deutschland wird beides als „second-line treatment“ für die Anaphylaxie im Kindesalter empfohlen.

Diesen Empfehlungen wird in der Praxis allerdings nur in 22 % der Anaphylaxie-Fälle im Kindesalter entsprochen. Antihistaminika und Glukokortikoide kamen im Gegensatz hierzu bei 85-87 % der registrierten Reaktionen zum Einsatz<sup>17</sup>.

Im Kindesalter gibt es keine absolute Kontraindikation zur Adrenalingabe, da Komorbiditäten wie eine koronare Herzerkrankung, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie oder tachykarde Rhythmusstörungen sehr selten sind. Nebenwirkungen wie ventrikuläre Arrhythmien, arterielle Hypertension und

Lungenödem sind typische Nebenwirkungen bei i.v. Applikation oder Überdosierung und treten nach i.m. Applikation quasi nicht auf<sup>10</sup>

Im Gegensatz zur i.m. Gabe erzeugt die subkutane Adrenalingabe nicht die nötigen Plasmaspiegel<sup>24</sup>. Teilweise wird die inhalative Adrenalingabe zur Therapie einer Anaphylaxie empfohlen, ein schnelles Erreichen eines Wirkspiegels ist hier jedoch nicht gewährleistet, da es kommt zu dosislimitierenden Nebenwirkungen, wie perioralen Parästhesien, sowie zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ein direkter Vergleich einer inhalativen und einer i.m. Therapie mit Adrenalin wurde bisher nicht durchgeführt<sup>25</sup>.

**Ärztliches Management der akuten anaphylaktischen Reaktion im Kindesalter**  
Übernommen von K. Blümchen, nach A. Muraro et al 2007<sup>9</sup>, FE. Simons et al 2011<sup>10</sup>)

- **Erfassen der Ausprägung der anaphylaktischen Reaktion**  
(Atmung, Kreislauf, Bewusstseinslage, Hautsymptome)
- **Allergenzufuhr beenden** (z.B. Infusion beenden, Entfernung von Verbänden)
- **Hilfe rufen**
- **Gabe von Adrenalin i.m. in den M. quadriceps femoris**  
(am besten Adrenalin Autoinjektor verwenden:  
>15–30 kg KG 150 µg Adrenalin i.m.  
> 30 kg KG 300 µg Adrenalin i.m.  
Sonst: 0,01 mg/kgKG Epinephrin i.m., maximal 0,5 mg  
(entspricht 0,01ml/kg KG, maximal 0,5 ml! Von der 1:1000 Lösung)  
(= 1 mg Epinephrin/ml = z.B. ‚pure‘ Suprarenin ® - / Adrenalin infectopharm  
® - Lösung)
- **Symptomgerechte Lagerung**
- (Bei plötzlichem Aufstehen Rechtsherzversagen möglich! Bei Atemnot oder Erbrechen Lagerung im Sitzen)
- **Sauerstoff Supplementation** (6 – 8 L /min über Maske / Nasenbrille)
- **Volumengabe i.v.** (10–20 ml/kg KG NaCl 0,9 % als Bolus)
- **Überwachung der Vitalparameter**
  
- **Falls in 5–10 Minuten keine Besserung Adrenalin– und ggf. Volumengabe wiederholen**
  
- **Falls nötig jederzeit kardiopulmonale Reanimation**
- **Bei pulmonaler Obstruktion: Zusätzliche Inhalation von β-2 Sympathikomimetikum** (z.B. Feuchtinhalation mit Salbutamol 10–20 Tropfen in 1–3 ml NaCl 0,9 % über Vernebler oder 2–8 Hübe Salbutamol Dosieraerosol über Spacer)
- **Bei Stridor: Zusätzliche Inhalation von Adrenalin** (z.B. Epinephrin–Feuchtinhalation: 1:1000 Lösung 0,5 ml/kgKG max. 5 ml (off–label) oder InfectoKrupp® Inhal 1-2 ml = 4–8 mg = 7–14 Hübe)
- **Gabe von Antihistaminikum i.v.** (z.B. Dimetinden 0,1 mg/kgKG langsam i.v. oder Clemastin 0,03 mg/kgKG)
- **Glukokortikoidgabe i.v.** (z.B. Prednisolon 2–5 mg/kg KG)

Kasten 1: Ärztliches Management der akuten anaphylaktischen Reaktion im Kindesalter (K. Blümchen 2013, nach A. Muraro et al 2007<sup>9</sup>, FE. Simons et al 2011<sup>10</sup>)



## 1.3 Nahrungsmittelallergien und Nahrungsmittelunverträglichkeit

### 1.3.1 Definition

Der Terminus der Nahrungsmittelunverträglichkeit beinhaltet jede ungewöhnliche Reaktion, die aus der Aufnahme eines NM oder der aus ihm hergestellten Produkte resultiert. Sie kann primär in toxische und nicht-toxische Reaktionen unterteilt werden<sup>26</sup>.

#### Toxische Reaktionen

Toxische Reaktionen beruhen auf Inhaltsstoffen des NM und treten bei allen exponierten Individuen auf. Ein Beispiel hierfür ist die Lebensmittelvergiftung.

#### Nicht-toxische - nicht-immunvermittelte Reaktionen

Nicht-toxische Reaktionen kommen nur bei hierfür empfindlichen Patienten vor. Sie können wiederum unterteilt werden in immunvermittelte Reaktionen und nicht-immunvermittelte Reaktionen. Beispiele für eine nicht-immunvermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeit sind z.B. Enzym Defekte wie der Laktase Mangel, der bei den Betroffenen die Laktose-Intoleranz bewirkt oder die pharmakologische Nahrungsmittelunverträglichkeit wie die Histamin-Intoleranz (Abbildung 1).

#### Nicht-toxische - Immunvermittelte Sofortreaktionen

Den größeren Teil der nicht-toxischen Reaktionen stellen die immunvermittelten Reaktionen wie die Nahrungsmittelallergie bzw. Nahrungsmittelhypersensibilität da. Diese können in IgE vermittelte (1) und nicht IgE vermittelte (2) Reaktionen unterteilt werden.

(1): Die IgE vermittelte NM-Allergie ist eine allergische Reaktion vom Typ 1 und ist für die Mehrzahl aller Nahrungsmittelallergien verantwortlich. Sie ist gekennzeichnet durch die Anwesenheit von Antigen-spezifischem IgE-Antikörpern auf Mastzellen und tritt meist innerhalb von wenigen Minuten bis zu 3 Stunden nach Allergenaufnahme auf<sup>13,27,28</sup>. Es können eine Reihe unterschiedlicher Organsysteme mit unterschiedlichsten Symptomen betroffen sein (Siehe Tabelle 2; Anaphylaxie)<sup>26</sup>.

Sensibilisierung: Von einer Sensibilisierung gegen ein Nahrungsmittel spricht man, wenn IgE Antikörper gegen das entsprechende Nahrungsmittel vorhanden sind, es

jedoch nach Exposition zu dem entsprechenden Nahrungsmittel klinisch zu keiner allergischen Reaktion kommt.

(2): Allergische Spätreaktionen sind selten. Sie treten innerhalb von 48 Stunden nach Allergenkontakt auf und äußern sich im Rahmen von Nahrungsmittelallergien meist in Form einer T – Zelle vermittelten Ekzemverschlechterung (Typ IV Reaktion, siehe Kapitel „Allergie“)<sup>29,30</sup>.

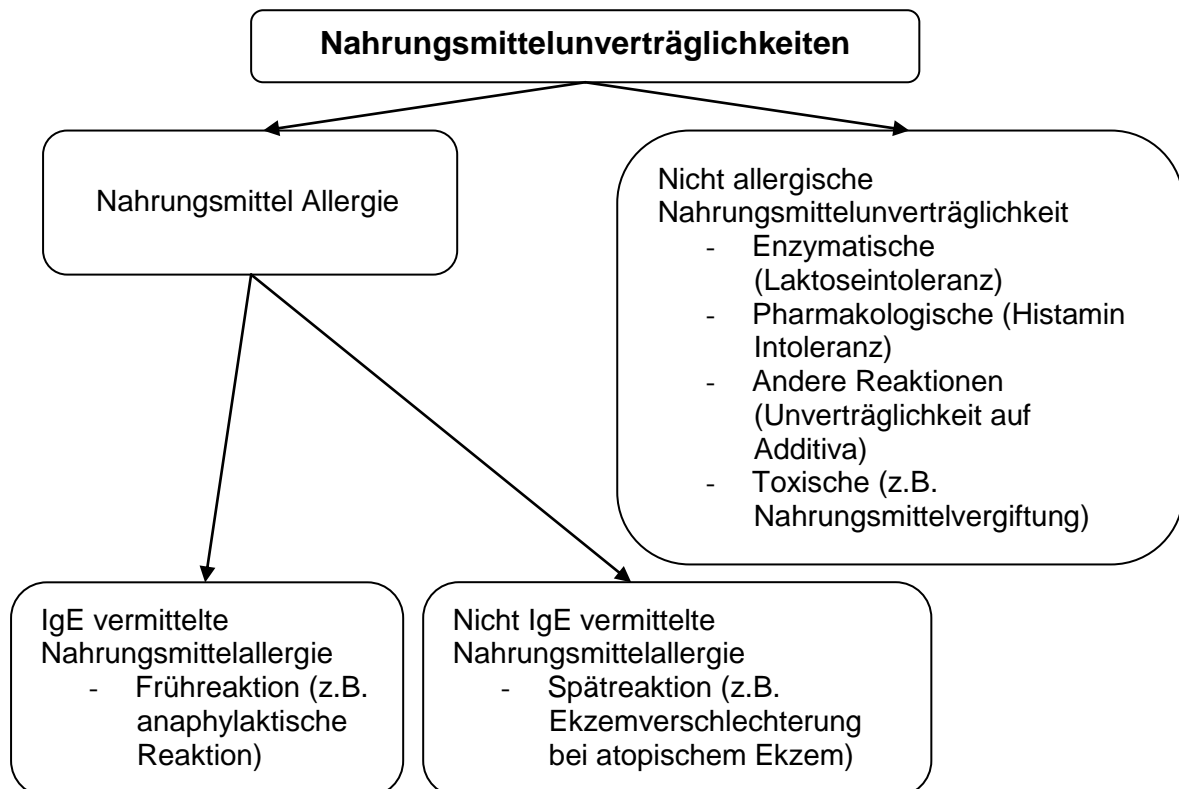


Abbildung 1: Vergleich NM-Allergie / nicht allerg. Nahrungsmittelunverträglichkeit<sup>31</sup>

### 1.3.2 Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien

Bei der Diagnostik einer NM-Allergie gibt es keinen für sich allein stehenden, beweisenden Parameter<sup>32,33</sup>. Ein stufenweises diagnostisches Vorgehen unter der Berücksichtigung individueller Faktoren ist, wie bei anderen allerg. Erkrankungen auch, sinnvoll. Zu Beginn steht, als wichtigster Bestandteil der Diagnostik einer NM-Allergie, prinzipiell eine umfassende Anamnese. Sie sollte das unter Verdacht stehende Nahrungsmittel identifizieren und den zeitlichen Zusammenhang zwischen Aufnahme des Nahrungsmittels und allergischer Reaktion, sowie die Ausprägung der Reaktion, aufdecken. Wenn möglich sollten ebenfalls Angaben bezüglich der verzehrten Menge

des Nahrungsmittels und möglicher Augmentationsfaktoren aus ihr hervorgehen<sup>31,37</sup>. Anhand dieser Informationen kann in vielen Fällen bereits zwischen einer IgE vermittelten Reaktion und einer nicht allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeit unterschieden werden<sup>34</sup>. Auch kann anhand der anamnestisch erhobenen Reaktionsweisen und ggf. der berichteten Reproduzierbarkeit der Symptome das weitere diagnostische Procedere geplant werden (z.B. Nahrungsmittelprovokation notwendig bei fraglicher Ekzemverschlechterung bei atopischer Dermatitis, oder nicht notwendig bei wiederholtem Angioödem nach Erdnüssen)<sup>35,36</sup>.

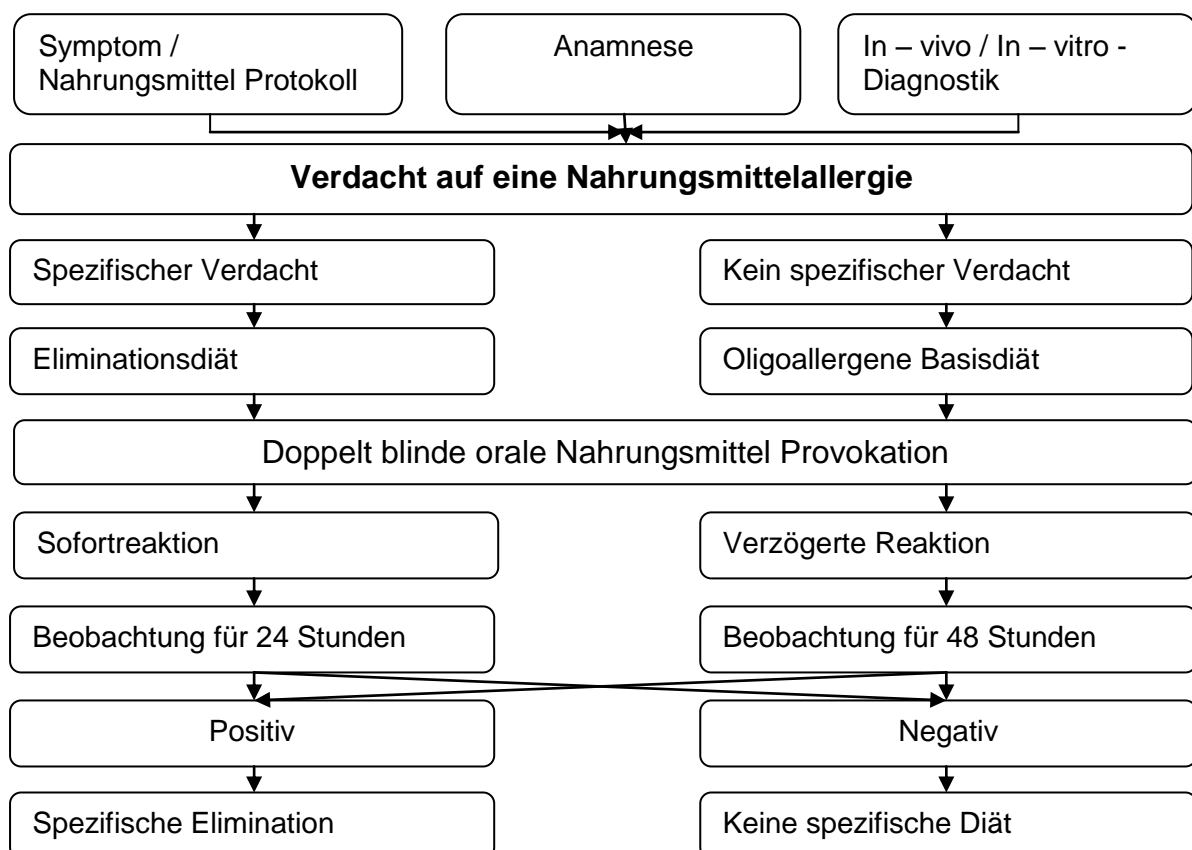
Des Weiteren werden in der Anamnese andere atopische Erkrankungen des Patienten sowie seiner Angehörigen erfragt, da ein vorhandenes Asthma bronchiale einen Risikofaktor für schwere anaphylaktische Reaktionen darstellt<sup>37</sup> und 35 % der Nahrungsmittelallergiker unter einer deutlich ausgeprägten atopischen Dermatitis leiden<sup>38</sup>. Ergibt sich anhand der Anamnese der Verdacht auf eine allergische Spätreaktion, so kann ein Symptomtagebuch welches über einen Zeitraum von 2–4 Wochen geführt wird evtl. genauere Einblicke liefern. Ebenfalls einen guten Einblick ergibt in diesem Fall eine gezielte Eliminationsdiät. Sie hat diagnostischen, wie auch therapeutischen Wert<sup>21</sup>. Vermutet man ein IgE-vermitteltes Geschehen sollten in vivo Untersuchungen (Haut Prick Test) und/oder invitro Untersuchungen (Bestimmung des spez. IgE im Serum) angeschlossen werden<sup>32</sup>.

Einige Studien zeigen, dass die Höhe des allergenspez. IgEs sowie die Größe des Quaddel Durchmessers beim SPT hinweisend auf die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion bei akzidentellen Aufnahme des Lebensmittels oder bei einer zu diagnostischen Zwecken durchgeführten Nahrungsmittelprovokation sein können<sup>21,39</sup>. Allerdings beweisen weder ein positiver SPT noch ein erhöhter IgE-Wert eines NM das Vorliegen einer IgE vermittelten NM-Allergie. Beide Tests sind hoch sensitiv (> 90 %) aber nur moderat spezifisch (ca. 50 %) bezüglich klinischer Symptome. Nur bei einem negativen Testergebnis beider Tests kann eine IgE-vermittelte Reaktion sicher ausgeschlossen werden<sup>21,40,41</sup>. Diesen Ergebnissen widersprechen jedoch von Niggemann et al 2001 veröffentlichte Ergebnisse. Sie zeigten, dass bei Vorliegen eines negativen SPT in Verbindung mit einem negativen allergenspez. IgE, ca. 10 % aller oralen Nahrungsmittelprovokationen bei Säuglingen und Kleinkindern mit atopischer Dermatitis dennoch positiv ausfallen<sup>42</sup>.

Der Goldstandard der Diagnostik der NM-Allergie bleibt die doppelblinde Placebo kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC)<sup>43-45</sup>. Sie sollte zur Vermeidung von falsch positiven oder falsch negativen Ereignissen einem standardisierten Protokoll folgen<sup>46</sup> (AG NM-Allergie der GPA; Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine NM-Allergie im Säuglings- und Kindesalter). Die zu testenden NM ergeben sich aus der Anamnese, dem SPT und den spez. IgE-Werten<sup>27</sup>. Patienten, deren anaphylaktische Reaktion zweifelsfrei einem NM zugeordnet werden kann, brauchen in der Regel keine Nahrungsmittelprovokation zur Diagnosestellung zu durchlaufen<sup>47,48</sup>.

Ein weiteres diagnostisches Instrument zur Diagnostizierung von NM-Allergien, welches eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzt, ist der Atopy Patch Test. Da für ihn jedoch keine standardisierten Testsubstanzen vorhanden sind und er einen sehr erfahrenen Untersucher benötigt, ist er für den täglichen Gebrauch nicht empfohlen<sup>49</sup>.

Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie<sup>32</sup>



### 1.3.3 Augmentationsfaktoren

Verschiedenste Augmentationsfaktoren können bei der Auslösung einer allerg. Reaktion eine Rolle spielen. Zu nennen sind hier psychische- und körperliche Belastung, hormonelle Faktoren, die Aufnahme des Allergens auf nüchternen Magen, interkurrente Infekte, die zusätzliche Einnahme von Medikamenten oder Alkohol sowie die Möglichkeit, dass erst die Kombination mehrerer Nahrungsmittel oder Nahrungsmittel plus Arzneimittel (z.B. Acetylsalicylsäure) Symptome auslösen können.

Bei Patienten, bei denen eine belastungsabhängige allergische Reaktion auf Nahrungsmittel vermutet wird, sollte eine Diagnostik z.B. nach den Vorgaben von Povesi Dascola und Caffarelli<sup>50,51</sup> erfolgen. Falls sich der Verdacht bestätigt, wird grundsätzlich empfohlen, einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden zwischen Einnahme des Allergens und körperlicher Belastung einzuhalten. Des Weiteren wird das Mitführen eines Anaphylaxie Notfallsets, bestehend aus einem gewichtsadaptierten Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Applikation, einem H1-Antihistaminikum und einem Glukokortikoid sowie, bei vorbestehendem Asthma, einem  $\beta$ 2-Adrenozeptoragonisten, empfohlen. Ebenfalls wird die Teilnahme an speziellen Anaphylaxie Schulungen (in Deutschland z.B. über AGATE e.V.) angeraten<sup>52</sup>.

### 1.3.4 Therapie bei NM-Allergie / allergischer Reaktion auf Nahrungsmittel

Das von allen Leitlinien als wichtigstes, zur Behandlung einer bereits eingetretenen allergischen Reaktion auf Nahrungsmittel genannte, Medikament ist Adrenalin (Kasten 1), welches möglichst frühzeitig verabreicht werden sollte, da eine verspätete Gabe ein schlechteres Outcome bewirkt<sup>9,10</sup>.

Die vollständige Allergenmeidung, sowie die symptomorientierte Pharmakotherapie nach versehentlichem Verzehr, sind bislang die einzigen, allgemein anerkannten, präventiven Therapieoptionen der Nahrungsmittelallergie<sup>53-55 21,56</sup>. Unter einer Eliminationsdiät besteht die Gefahr von Diätfehlern mit ggf. schweren allergischen Reaktionen. Sie kann durch die Meidung von Grundnahrungsmitteln wie Kuhmilch oder durch das allergiebedingte Weglassen von mehreren NM zu Mangelernährung, mit Wachstums- und Entwicklungsstörungen<sup>57</sup> führen. Des Weiteren kommt es durch die notwendige, sehr strenge Diät und die dennoch vorhandene Angst vor akzidentellem Verzehr und dessen, ggf. fatalen Folgen, zu einer verminderten Lebensqualität der betroffenen

Patienten und deren Angehörigen<sup>58</sup>. Das Lesen von Nahrungsmittellabeln ist für Betroffene unentbehrlich. Ein weiteres Problem, vor allem für Kinder, ist das Essen außer Haus.

Um den Patienten diese Einschränkung eventuell zu ersparen, werden im Abstand von einigen Jahren NM-Provokationen durchgeführt, um die Diagnose zu überprüfen und eine eventuell eingetretene Toleranz festzustellen. Diese Reprovokationen belasten die Patienten und deren Eltern psychisch aufgrund gesteigerter Stresslevel und Angstreaktionen am Testungstag, haben jedoch in den Monaten nach der Testung, gleich mit welchem Ergebnis diese abgeschlossen wurde, einen positiven Aspekt auf die Lebensqualität<sup>59</sup>. In dem Falle, dass diese erneute Provokation negativ ausfällt, wird den Patienten geraten das betreffende NM fortan regelmäßig zu verspeisen, um die eingetretene Toleranz beizubehalten. Selbst nach einer negativen NM-Provokation führen 25.4 % der negativ getesteten Personen das NM jedoch nicht in ihre Ernährung ein. Dies ist insbesondere bei EN-Allergikern und bei Frauen der Fall, während die Stärke der vorher aufgetretenen allergischen Reaktionen sowie die Dauer der bisherigen Eliminationsdiät keine Rolle spielen<sup>60</sup>. Wird das betreffende Lebensmittel jedoch eingeführt, berichten die Patienten über eine stark gesteigerte Lebensqualität<sup>60</sup>.

### **1.3.5 Historie der Nahrungsmittelallergien**

Blakemore schrieb 2002, dass die Menschheit schon im Neolithikum und in der Antike die Milch von Tieren zur Ernährung ihres eigenen Nachwuchses zu verwenden. Daher ist es nicht verwunderlich, dass das erste NM welches in der Medizin als allergieauslösend identifiziert wurde die Kuhmilch war. 1905, also ein Jahr bevor der Begriff Allergie geprägt wurde, veröffentlichte Dr. Arthur Schlossmann seine Erkenntnisse diesbezüglich in dem Artikel: „Giftung des artfremden Eiweißes in der Milch auf den Organismus des Säuglings“ (K.-P. Zimmer, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepathologie und Ernährung). Schon Hippokrates berichtete über Verdauungsstörungen und Quaddeln aufgrund von KM und empfahl diätische Maßnahmen<sup>61</sup>. Aufgrund der Inanspruchnahme von Frauen als Arbeitskraft, sowie der Verschiebung gesellschaftlicher Normen, gewann die Tiermilch, trotz wissenschaftlich geäußerter Bedenken, im mittleren 18. Jahrhundert als Säuglingsnahrung an Bedeutung. Damals wurde hauptsächlich Ziegen- oder Eselsmilch verwendet, selten KM (E. Larsson: Historical Perspective in breastfeeding and nursing, M. Unsel: Mozarts Frauen 2005). Im 19. und 20. Jahr-

hundert wurden weiterhin, trotz nachweislich deutlich besserer Überlebensraten von gestillten Säuglingen, vielfältige Formula Nahrungen neu entwickelt und verwendet. Der Trend zu artifizieller Säuglingsnahrung stieg stetig an und konnte auch nicht durch erste tödliche, anaphylaktische Zwischenfälle, zu Beginn des 20. Jahrhunderts, durchbrochen werden. Zur selben Zeit kam die erste Fertignahrung für Babys als „Suppe für Säuglinge“ (1865) und dann als Fertignahrung in Pulverform auf den Markt und steigerte den Trend zur artifiziellen Säuglingsnahrung erneut<sup>62</sup> (Wissenschaft, Markt und Erfahrung: Natürliche versus künstliche Säuglingsnahrung im 19. Jahrhundert).

### **1.3.6 Pathogenese der Nahrungsmittelallergien**

Die NM-Allergie stellt heute ein wichtiges gesundheitliches Problem, vor allem der westlichen Welt, dar. Sie wird nach heutigem Kenntnisstand durch eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren und deren Interaktion miteinander verursacht. Bisher bekannte Faktoren, die Einfluss auf die Entstehung von NM-Allergien haben sind eine Exposition des Patienten zum entsprechenden Allergen, eine genetische Veranlagung, die individuelle Interaktionen des menschlichen Genoms mit der Umwelt, epigenetische Faktoren, die Rasse/Ethnizität, das Geschlecht, der Zeitpunkt der NM-Einführung in die Diät, die Ernährungsgewohnheiten, die Exposition zu Tabak - oder Zigarettenrauch, Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht und die Exposition zu bakteriellen Zellbestandteilen / Tieren während der Schwangerschaft und Stillzeit<sup>63</sup>.

Nicht genetische Faktoren welche zurzeit diskutiert werden und einen Einfluss auf die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie haben (könnten):

#### 1) Duale Allergen Expositions Hypothese:

Eine NM-Sensibilisierung/Allergie kann durch kutanen Kontakt mit niedrigen Allergenmengen (z.B. Erdnussöl in Pflegelotions oder Allergenen im Haus- und Bettstaub<sup>64</sup>) entstehen. Eine frühe orale Einführung des entsprechenden NM (in diesem Fall EN) könne jedoch zu einer Toleranz gegenüber diesen NM führen<sup>65</sup>.

#### 2) Hygiene Hypothese:

Verminderter Kontakt zu Mikroben und Bakterien intrauterin wie auch in der frühen Kindheit erhöht das Allergierisiko der betroffenen Kinder über eine Abnahme der Demethylierung des IFNG Gens der nativen T – Zellen<sup>66</sup>. Früher Kontakt zu

mikrobiellen Substanzen hat hingegen einen protektiven Effekt gegenüber der Entstehung von NM-Allergien und anderen atopischen Erkrankungen. Mehrere unabhängige Studien zeigten, dass der Kontakt zu Farmtieren und deren Ställen während der Schwangerschaft und den ersten Lebensmonaten, über verschiedene immunologische Prozesse, zu einer signifikant niedrigeren Atopierate der Kinder führt<sup>67,68</sup>. U. Sandini et al postulierten 2011, dass auch eine Haustierexposition zwischen 0–2 Lj. wie auch zwischen 0–5 Lj. zu einer Senkung der IgE Sensibilisierungen bis zum 5. Lj. führen kann.

Eine antimikrobielle Behandlung in der frühen Kindheit, insbesondere der Säuglingszeit, erhöht ebenfalls das Atopierisiko der behandelten Kinder. Dies wird, durch die, durch die Antibiotika, veränderte Darmflora und die hierdurch gestörte mukosale Barriere erklärt<sup>69</sup>.

Ebenfalls wirkt sich die Geburt per Kaiserschnitt auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen aus. Insbesondere in Bezug auf die Entwicklung einer KM-Allergie konnten deutlich gesteigerte Allergieraten aufgezeigt werden, welche durch die fehlende Kontamination des Neugeborenen mit der Vaginalflora erklärt werden<sup>70</sup>.

Brand et al zeigten, dass die pränatale Gabe von A. Lwoffii F78 über eine alternierte IFN- $\gamma$  Produktion Asthma protektiv wirkt. Die pränatale Gabe wird mit signifikanten Änderungen in der Acetylierung von H4 in IFN- $\gamma$  und IL-4 Promotoren in Verbindung gebracht, welche sich wiederum positiv auf die IFN- $\gamma$  und IL-4 Protein Level auswirkt<sup>71</sup>.

### 3) Antazida Hypothese:

Die Einnahme von Antazida führt zu einem Anstieg des gastralen pH Wertes und interferiert hierdurch mit der Verdauung der Nahrungsbestandteile<sup>72</sup>, wodurch es im Mausmodell zu einem deutlichen Anstieg nahrungsmittelallergischer Mäuse kommt<sup>73</sup> und bei Erwachsenen zu einem deutlichen Anstieg von nahrungsmittelspezifischem IgE im Serum<sup>74</sup>. Welche Rolle diese Hypothese bei Kindern spielt bleibt allerdings zu klären.

### 4) Ernährungshypothese - Ernährungsfette:

Eine hohe Aufnahme von  $\omega$ -6 Fettsäuren und eine niedrige Aufnahme von  $\omega$ -3 Fettsäuren führt zu einer gesteigerten PG-E2 Produktion. Dies vermindert die Produktion von T<sub>H</sub>1 Zytokinen und steigert die Synthetisierung von T<sub>H</sub>2 Zytokinen,



welche die Inzidenz von Nahrungsmittelallergien deutlich anheben<sup>75,76</sup>.  $\omega$ -3 Fettsäuren vermindern die PG-E-2 Produktion und in der Folge die Inzidenz allergischer Erkrankungen. Mehrere Studien konnten bisher den Nachweis erbringen, dass die Supplementation von  $\omega$ -3 Fettsäuren während der Schwangerschaft, bzw. ein regelmäßiger Fisch Konsum in der Schwangerschaft und im ersten Lebensjahr zu einem erniedrigten allgemeinen Allergierisiko führt<sup>77-79</sup>.

#### 5) Ernährungshypothese - Antioxidantien:

Die Supplementation von Antioxidantien umfasst die Supplementation der Vitamine C, E sowie  $\beta$ -Carotin.

Vitamin E supprimiert im menschlichen peripheren Blut die IL-4 Level in T Zellen<sup>80</sup>. Die allergische Sensibilisierung über die Haut bei Probanden mit höheren Vitamin E Serum Level ist deutlich vermindert<sup>81</sup>. Es gibt aber auch gegensätzliche Studien die zeigen, dass Kinder ein größeres Risiko einer IgE Sensibilisierung im Alter von 5 Jahren aufwiesen, wenn sie hohe Vitamin E Level besaßen<sup>82</sup>. Die Einnahme von  $\beta$ -Carotin war in der Studie von S. Patel et al 2009 mit einem deutlich verminderten Sensibilisierungsrisiko, wie auch mit einem deutlich erniedrigten Gesamt IgE, im Alter von fünf Jahren verbunden<sup>82</sup>. Eine hohe Konzentration von Vitamin C in der Muttermilch korrelierte mit einem verminderten Allergierisiko der entsprechenden Kinder<sup>83</sup>. K. Marmso et al konnten 2009 zeigen, dass eine Multivitamin Supplementation vor dem vierten Lebensjahr zu einer Senkung der Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel führte<sup>84</sup>.

#### 6) Ernährungshypothese – Vitamin D:

Vit. D wird zunehmend als ein wichtiger Immunregulator wahrgenommen<sup>85</sup>. Es bewirkt, dass dendritische Zellen toleranter gegenüber Allergenen werden, ist an der Differenzierung der T – regulatorischen Zellen beteiligt und es gibt Hinweise, dass es einen direkten Effekt auf die gesteigerte IL-10 Produktion, sowie die verminderte IgE Produktion der B-Zellen hat<sup>86</sup>. Es gibt jedoch widersprüchliche Daten, so schätzen einige Autoren Vitamin D als protektiv gegenüber atopischen Erkrankungen ein<sup>87</sup>, andere belegen das Gegenteil<sup>88,89</sup>.

Es wurde gezeigt, dass Vit. D nicht nur T- und B- Zell vermittelt in das Immunsystem eingreift, sondern auch über seine aktive Stufe, das Calcitriol, welches unter anderem die Mukosa Barriere des Gastrointestinaltracts mit aufrechterhält<sup>90</sup>.

## 7) Ernährungshypothese – Stillen und Zeitpunkt der Einführung von Beikost:

Bezüglich der Meidung von NM während der Schwangerschaft, Stillzeit und frühen Kindheit gibt es immer wieder neue Studienergebnisse. Bis vor einiger Zeit hat zum Beispiel die American Academy of Pediatrics zur Meidung hoch allergener NM während der Schwangerschaft und frühen Kindheit geraten. Diese Empfehlung wurde aufgrund fehlender Evidenz bezüglich eines protektiven Effekts gegenüber der Vermeidung NM-Allergien zurückgezogen<sup>91</sup>.

Ein weiterer Streitpunkt ist ob Stillen sich protektiv auf die Entstehung von NM-Allergien auswirkt<sup>92,93</sup>, oder sogar deren Entstehung begünstigen könnte<sup>94</sup>. In einigen Studien findet sich kein Unterschied zwischen gestillten- und mit Formular Nahrung ernährten Kindern<sup>95,96</sup>.

In Bezug auf den richtigen Zeitpunkt der Beikost Einführung gibt es ebenfalls Diskrepanzen. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass exklusives Stillen über den 6. Lebensmonat hinaus zu einem gesteigerten Allergierisiko bezüglich Hühnerel<sup>97</sup>, Kuhmilch<sup>98</sup>, Erdnuss<sup>99</sup> und Getreide<sup>100</sup> führen könnte.

In ihrer Studie von 2008 verglichen G. Du Troit et al jüdische Schulkinder in England (n = 5171) und in Israel (n = 5615). Sie fanden bei diesen Kindern eine Prävalenz der Erdnussallergie von 1,85 % in England und 0,17 % in Israel<sup>99</sup>. Auffallend war in dieser Studie der unterschiedliche Umgang mit der Erdnuss in der Ernährung der Kinder. In England wurde bis vor kurzem eine erdnussfreie Ernährung während der Schwangerschaft und der ersten 2 Lj. empfohlen, während in Israel Erdnüsse in Säuglingskeksen Verwendung finden. Die Studie zeigt, dass israelische Kinder im Alter von 8–14 Monaten pro Monat im Schnitt achtmal Erdnussprodukte aßen und so in diesem Zeitraum 7,1 g reines Erdnussprotein zu sich nahmen, während englische Kinder keine erdnusshaltigen MZ und somit 0 g EN-Protein im Monat verspeisten.

In einer aktuellen Studie von 2015 konnten Du Toit et al<sup>65</sup> anhand einer randomisierten Studie bei Kindern mit einem hohen Risiko für Erdnussallergie zeigen, dass diejenigen Kinder, welche früh Erdnuss zu sich genommen haben im Alter von 60 Monaten, im Vergleich zu denjenigen Kindern, welche die Erdnuss gemieden haben, ein deutlich reduziertes Risiko aufwiesen, an einer EN-Allergie erkrankt zu sein.

CL. Joseph et al konnten 2011 in einer Studie mit 594 Probanden zeigen, dass das Risiko für Kinder atopiebelasteter Eltern im Alter von 2 - 3 Jahren mit einer EN-Allergie oder einer Sensibilisierung gegen EN aufzufallen, deutlich geringer war, wenn die Einführung von Beikost bereits vor dem 4. Lebensmonat stattgefunden hatte<sup>101</sup>.

R. Kumar et al konnten 2010 die Ergebnisse von CL. Joseph et al indirekt bekräftigen indem sie zeigten, dass eine eher spätere (nach dem 6. Lebensmonat) Einführung von Formelnahrung und Beikost bei Kindern ohne atopische Dermatitis zu einer Senkung der Inzidenz der NM-Allergien führt, während eine verspätete Einführung der Beikost bei Kindern mit Ekzem keine Änderung bewirkt<sup>102</sup>.

### 8. Environment - Kontakt zu Tabakrauch

Der Großteil der durchgeführten Studien ist sich darüber einig, dass Tabakrauch in der Umgebung des Kindes zu einem gesteigerten Asthma und Allergierisiko führt<sup>103</sup>. Eine intrauterine Tabakexposition wirkt sich jedoch hauptsächlich auf bereits prädisponierte Nachkommen negativ aus<sup>103</sup>. Es gibt einige wenige Studien, welche Rauchen vor- und/oder nach der Geburt als unschädlich oder sogar protektiv gegenüber einer Allergieentwicklung sehen<sup>104</sup>.

### 9. Environment - Hypothese bezüglich verkürzter kindlicher Schlafdauer:

In den letzten Dekaden hat die Schlafdauer von Kindern, insbesondere von Adoleszenten, deutlich abgenommen. Parallel hierzu konnte eine Zunahme von kindlichem Übergewicht und NM-Allergien nachgewiesen werden<sup>105,106</sup>. In epidemiologischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen kurzer Schlafdauer und einer systemischen Entzündungsreaktion, sowie Veränderungen in der Immunregulation nachgewiesen werden<sup>107</sup>. S. Zhang et al konnten 2011 einen direkten Zusammenhang zwischen einer kurzen Schlafdauer und vermehrten Sensibilisierungen gegen NM und Aeroallergene in einer direkten Dosisabhängigkeit nachgewiesen<sup>108</sup>.

### 10) Environment – Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht (LBW):

Frühgeburtlichkeit geht mit einem noch unreifen und daher permeableren Gastrointestinaltrakt einher. Dies führt zu einer Resorption größerer Moleküle und somit zur Aufnahme ungespaltener NM-Antigene. Dies hat ein gesteigertes Allergierisiko von Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen zur Folge<sup>109</sup>. Es existieren jedoch auch

große Studien welche kein gesteigertes NM-Allergie Risiko für Frühgeborene finden konnten<sup>110</sup>.

Genetische Faktoren welche zurzeit diskutiert werden und einen Einfluss auf die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie haben (könnten):

### 1) Genetik Hypothese:

Es gibt viele Hinweise darauf, dass die Entstehung einer NM-Allergie durch genetische Faktoren beeinflusst wird. Zum Beispiel haben afrikanisch stämmige Amerikaner und dunkelhäutige, nicht lateinamerikanische Personen ein deutlich gesteigertes Risiko an einer NM-Allergie zu erkranken<sup>21</sup>. Das Vorkommen von atopischen Erkrankungen innerhalb einer Familie steigert das Allergierisiko des Nachwuchses um bis zu 65 % (siehe Tabelle 1).

Mittlerweile konnten einzelne Genloci identifiziert werden, welche mit der Entstehung von Nahrungsmittelallergien im Zusammenhang stehen<sup>111,112</sup>. Die tatsächliche Entwicklung einer NM-Allergie bei vorhandener Genmutation ist jedoch von weiteren Faktoren, wie zum Beispiel von Umweltfaktoren abhängig.

Eine kleinere Zahl von Studien beschäftigt sich mit der Rolle der Gen–Gen Interaktionen im Zusammenhang mit der Anfälligkeit von Individuen gegenüber NM-Allergien<sup>113</sup>.

### 2) Epigenetik:

Die Epigenetik spielt in der Immunologie ebenfalls eine wichtige Rolle, da sich unter anderem die T<sub>H</sub>1 und T<sub>H</sub>2 Zell Differenzierung, wie auch die Aktivität von Histonen und mikro–RNA unter ihrer Kontrolle befindet<sup>114-116</sup>. Mittlerweile ist bekannt, dass epigenetische Veränderungen vererbare Änderungen des Genoms sind<sup>117</sup>. Sie werden durch äußere Einflüsse wie Luftverschmutzung, Exposition zu Tabakrauch, Exposition zu mikrobiellen Substanzen, etc. hervorgerufen<sup>118</sup>, wobei die intrauterine Periode sich hierbei als eine besonders sensible Phase hervorgetan hat<sup>119</sup>.

### 1.3.7 Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

Epidemiologische, amerikanische Studien zeigen, dass dort aktuell ca. 6 % der Kinder und 4 % der Erwachsenen unter einer Nahrungsmittelallergie leiden<sup>27</sup>. Im Jahre 1999 waren es nur ca. 2 % der erwachsenen Bevölkerung<sup>120</sup>.

Über die Lebenszeit hinweg ist die Prävalenz der NM-Allergie in den ersten Lebensjahren am größten. Im Kleinkindalter erleben bis zu 8 % der im westlichen Lebensstil lebenden Kinder allergische Reaktionen auf NM, bei den Erwachsenen sind dies 2 %<sup>20,121</sup>. Kinder mit einer mindestens moderaten atopischen Dermatitis I haben eine Wahrscheinlichkeit von 35 % zusätzlich eine IgE vermittelte NM-Allergie zu entwickeln<sup>38</sup>.

Das häufigste Allergen unter den NM ist die KM, welche bei 2,5 % der amerikanischen Bevölkerung allergische Symptome hervorruft. Rund 75 - 80 % der KM allergischen Kinder entwickeln vor dem Schulalter eine spontane natürliche Toleranz<sup>120,122</sup>, bei 35 % der ursprünglich kuhmilchallergischen Kinder entwickelt sich in der Folge eine weitere NM-Allergie<sup>122</sup>. Hühnerei löst in den USA bei 1,3 % der päd. Bevölkerung allergische Reaktionen aus, EN 2006 bei 0,8 % mit scheinbar ansteigender Tendenz, Soja und Weizen bei jeweils 0,4 %, BN bei 0,2 %, Fisch und Schalentiere bei je 0,1 %<sup>21,27</sup>. Deutsche und europäische Daten der Europrevall Studie, in welcher die prozentuale Häufigkeit der allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel benannt werden soll, sind derzeit noch nicht veröffentlicht.

Die meisten, von einer Nahrungsmittelallergie betroffenen, Patienten entwickeln, wie die Kuhmilchallergiker, im Laufe des ersten Lebensjahrzehntes eine spontane natürliche Toleranz. Ausnahmen bilden EN-, BN- und Meeresfrüchteallergiker bei denen eine natürliche Toleranz nur bei ca. 20 % der Betroffenen entwickelt<sup>120,123</sup>.

In Schweden wurde eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel bzw. Nahrungsmittelallergie bei 3,1 % der einjährigen und 7,6 % der achtjährigen Kinder nachgewiesen<sup>124</sup>. Die allergischen Reaktionen auf KM, Hühnerei, Fisch und Weizen, welche die Hauptauslöser der allergischen Reaktionen bei den einjährigen Kindern waren, nahmen, wie auch bei anderen Studien, wie z.B. von Sampson-, Hourihane- oder Host et al. im Verlauf ab, während die durch EN und BN ausgelösten allergischen Reaktionen zunahmen<sup>124</sup>.

Je früher im Leben eine NM-Allergie auftritt, desto grösser ist das Risiko im späteren Leben an einer Pollenallergie oder einem Asthma bronchiale zu erkranken. Insbesondere eine frühe EN-, BN- oder Hühnereiallergie sind Marker, dass diese persistiert oder sich weitere NM-Allergien entwickeln<sup>124</sup>.

Kulig et al. zeigten, dass ca. 2/3 der Kinder mit persistierender NM-Sensibilisierung ein Asthma bronchiale und/oder eine allergische Rhinokonjunktivitis entwickeln<sup>125</sup>. Die Arbeitsgruppe schlossfolgerte daher, dass NM-Allergien eine gute Voraussagemöglichkeit für spätere atopische Erkrankungen bieten, was von der Arbeitsgruppe um R. Nickel bestätigt wurde<sup>126,127</sup>.

## **1.4 Erdnussallergie**

### **1.4.1 Die Erdnuss**

Die Erdnuss (*Arachis hypogaea*), auch als Aschanti-, Arachis-, spanische- oder Kamerun-Nuss bekannt, ist eine Nutzpflanze aus der Familie der Hülsenfrüchte. Sie stammt aus den Südamerikanischen Anden und wird heute in allen tropischen- und subtropischen Gebieten angebaut. Die Namensgebung dürfte sich aus der Beschaffenheit der Samen erklären, insbes. der Konsistenz, dem hohen Fettgehalt und dem vergleichsweise niedrigen Anteil an Stärke. Die englische Bezeichnung der Erdnuss, peanut (deutsch = Erbsennuss) deutet dagegen auf die biologische Zugehörigkeit zu den Hülsenfrüchten hin. Im Vergleich mit echten Nüssen besitzt die Erdnuss nur einen geringen Anteil an Omega-3 Fettsäuren. Im Gegensatz zu den meisten anderen Hülsenfrüchten sind Erdnüsse roh genießbar, werden jedoch meist als Erdnussbutter, beziehungsweise in der Schale geröstet oder als Zusatz in anderen Lebensmitteln konsumiert. Inhaltsstoffe und Nährwert pro 100 g: Nährwert 1628 kJ (389 kcal); Wasser 5,2 g, Protein 26,0 g, Fett 32 g, Kohlenhydrate 8,3 g, Ballaststoffe (total) 10,9 g, Kalium 661 mg, Magnesium 180 mg, Calcium 40 mg, Natrium 11 mg, Vitamin E 10,3 mg. Mit diesem Gehalt an Magnesium zählt die Erdnuss zu den magnesiumreichsten Nahrungsmitteln überhaupt.

Die Erdnuss besitzt, ähnlich wie ihre Namensverwandten, die Baumnüsse, ein sehr hohes allergenes Potential, was auf die Struktur ihrer Proteine zurückzuführen ist. Verschiedene Allergene wurden bisher identifiziert (Ara h 1–11, siehe Tabelle 5), der

aktuelle Fokus liegt allerdings auf den Hauptallergenen Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 und Ara h 6, welche bis ins kleinste Detail charakterisiert wurden<sup>128 129 130</sup>.

**Tabelle 5:** Bisher bekannte Erdnuss Allergene

<b>Ara h1</b>	Molekülgröße 63 kDa: Mitglied der Vicilin Fam. der Saat Lager Proteine, a 7S Globulin, häufig ass. mit (weniger schweren) klinischen Reaktionen, verbunden mit Kreuzreaktionen gegen Nüsse und Hülsenfrüchte wie Linse oder Erbse
<b>Ara h2</b>	Molekülgröße 17-19 kDa: Mitglied der Vicilin Fam. der Saat Lager Proteine, a 7S Globulin, häufig mit systemischen und ernsthaften Reaktionen assoziiert
<b>Ara h3</b>	Molekülgröße 14-15 kDa: Mitglied der Glycinin Fam. der Saat Lager Proteine, häufig mit (weniger schweren) klinischen Reaktionen assoziiert
<b>Ara h4</b>	Molekülgröße 37 kDa: Isoform von Ara h 3
<b>Ara h5</b>	Molekülgröße 15 kDa: Mitgl. der Profilin Fam. der G-Actin bindenden Proteine
<b>Ara h6</b>	Molekülgröße 15 kDa: Mitgl. der Conglutin Fam. der Saat Lager Prot., a 2S Albumin
<b>Ara h7</b>	Molekülgröße 17 kDa: Mitgl. der Conglutin Fam. der Saat Lager Proteine, a 2S Albumin
<b>Ara h8</b>	Molekülgröße 16 kDa: Homolog zum Haupt – Birken Pollen Allergen, Bet v 1 und anderen, der Pathogenese zugehörigen Proteinen, Marker für Birkenpollenassoziierte Kreuzreaktionen mit oralem Allergiesyndrom
<b>Ara h9</b>	Molekülgröße 9,8 kDa: Lipidtransferprotein, häufig assoziiert mit systemischen und schwereren Reaktion, Vorkommen jedoch zumeist nur im Mittelmeerraum
<b>Ara h10</b>	Molekülgröße 16 kDa: Oleosin Saat Lager Protein
<b>Ara h11</b>	Molekülgröße 14 kDa: Oleosin Saat Lager Protein

Ara h 1 und Ara h 2 scheinen höher allergen zu sein als die anderen identifizierten Allergene und sind bei ca. 70-90 % aller, auf Erdnuss sensibilisierten Patienten zu finden<sup>131</sup>, wohingegen Ara h 3 bei nur 45 % dieser Patienten zu finden ist und daher wahrscheinlich eine geringere Rolle bzgl. der Erdnussallergie spielt<sup>132</sup>. Neuere Studien in Italien haben bei 95 % von 16 getesteten Erdnussallergischen Kindern Ara h 3 identifiziert. Bei fünf dieser Kinder war Ara h 3 das einzige gefundene Allergen. Somit ergeben sich Hinweise, dass Ara h 3 eine höhere Allergenität besitzt, als bisher angenommen<sup>133</sup>.

Das allergene Potential der Erdnuss lässt sich durch Rösten erhöhen. Dies ist durch die hohen Temperaturen beim Rösten der Hülsenfrüchte und einer damit einhergehenden verstärkten IgE Bindungsaffinität der Hauptallergene Ara-1, Ara-2 und Ara-3 begründet. Durch kochen oder braten wird die Allergenität, im Vergleich zum Rösten, erniedrigt<sup>134</sup>.

Es lässt sich spekulieren, dass durch den vermehrten Genuss gekochter Erdnüsse die niedrigere Prävalenz von Erdnussallergien in Asien erklärt werden kann. Ob sich durch den Einsatz modifizierter, z.B. gekochter Nahrungsmittel, bei der oralen Immuntherapie die Nebenwirkungen, bei gleichbleibender Effektivität, verringern lassen, muss noch gezeigt werden (Beyer K. Habil. 2009).

## **1.4.2 Erdnussallergie**

Bei der Erdnussallergie handelt es sich in 80–90 % um eine persistierende Allergie<sup>120,123</sup>. Zwischen zehn und zwanzig Prozent der Betroffenen verliert die Allergie im Laufe ihres Lebens, was in den meisten Fällen aufgrund der kontinuierlich durchgeführten Eliminationsdiät von Erdnüssen jedoch unentdeckt bleibt. Wird die Erdnuss nach neu aufgetretener Toleranz jedoch nicht kontinuierlich verzehrt, kommt es in ca. acht Prozent der Fälle zu einer Rückkehr der Allergie<sup>56</sup>.

Es hat sich herausgestellt, dass die Schwere der zukünftigen allergischen Reaktionen nicht anhand vorhergegangener Reaktionen vorausgesagt werden kann<sup>135</sup>. Aus diesem Grund fürchten die meisten Patienten mit Erdnussallergie ihr Leben lang einen anaphylaktischen Zwischenfall. Diese ständige Unsicherheit verursacht eine schwere psychologische Last, die die Patienten und ihre Familien zu tragen haben und daraus resultierend eine drastische Einschränkung ihrer Lebensqualität<sup>136</sup>.

### **1.4.2.1 Epidemiologie**

Die Erdnussallergie wird zunehmend ein Gesundheitsproblem in den USA und allen westlichen Ländern und betrifft derzeit 1–2 % der päd. Population<sup>99,137</sup>. Studien in den UK und den USA zeigten, dass sich ihre Prävalenz in den letzten zehn Jahren verdoppelt hat<sup>137</sup>. Die Erdnussallergie gehört mittlerweile zu den häufigsten Nahrungsmittelallergien und ist zusammen mit den Baumüssen für die meisten schweren und fatalen anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel, als auch insgesamt für die meisten anaphylaktischen Reaktionen im Kindesalter verantwortlich<sup>13,23</sup>. In Deutschland wurden 2004 insgesamt 103 anaphylaktische Reaktionen bei Kindern ermittelt, in 57 % waren Nahrungsmittel die Ursache, wovon Erdnüsse und Baumüsse mit jeweils 20 % den häufigsten Auslöser darstellten<sup>23</sup>.



Im zentraleuropäischen Anaphylaxie Register (Deutschland, Österreich und Schweiz) wurden über den Zeitraum von 2006–2009 anaphylaktische Reaktionen bei Kindern beobachtet. NM stellten auch hier den häufigsten Auslöser dar, Erdnüsse waren mit 31,3 % die häufigsten Auslöser, gefolgt von BN (25,2 %) und verschiedenen Tierprodukten (22,6 %) (Tabelle 4).

Der Anteil der EN-Allergie unter den NM-Allergien französischer Kinder ist dem der anderen genannten westlichen Länder ähnlich und beträgt 28 %. Bei 46 % der Kinder tritt sie bereits vor dem ersten Lebensjahr auf<sup>138</sup>.

#### **1.4.2.2 Entstehung Erdnussallergie - siehe auch Pathogenese der Nahrungsmittelallergie**

Die Entstehung einer EN-Allergie sowie die Sensibilisierung auf EN werden kontrovers diskutiert. Bei den meisten Kindern mit einer EN-Allergie tritt die allergische Reaktion beim ersten oralen Kontakt mit diesem Lebensmittel auf<sup>139</sup>. Aus diesem Grund gibt es verschiedene Thesen, wie es im Vorfeld zu einer Sensibilisierung gegenüber EN gekommen ist.

Einige Studien deuten darauf hin, dass die Kinder von Frauen, welche in der Schwangerschaft häufig EN konsumieren ein erhöhtes Risiko haben, später an einer Erdnussallergie zu erkranken. Dasselbe gelte für Kinder, welche relativ früh im Leben EN enthielten<sup>140</sup>.

Andere Studien zeigen, dass der mütterliche EN Konsum während der Schwangerschaft und Stillzeit keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Erdnussallergie hat<sup>139,141</sup>, wohl aber der allgemeine EN Konsum im Haushalt und somit die Umgebungsbelastung mit EN-Proteinen. Eine hohe Konzentration von EN-Proteinen im Haushalt scheint eine Sensibilisierung des Kindes zu unterstützen, während niedrige Level sich schützend, vor allem für Hochrisikopatienten mit bereits anderen bestehenden atopischen Erkrankungen, auswirken<sup>139</sup>. Es gibt Hinweise dafür, dass die in stark mit EN-Proteinen belasteten Haushalten aufwachsenden, gegenüber EN sensibilisierten Kinder keine Erdnussallergie entwickeln, wenn sie frühzeitig EN zu sich nehmen<sup>139</sup>. Dies bestätigte sich auch in mehreren Studien, die die Erdnussallergierate von Ländern mit hohem EN Konsum mit denen mit geringem EN Konsum verglichen. In Nordamerika, dem vereinigten Königreich von England und in Australien wurde den

Eltern (von 1998 bis 2009) eine strikte Elimination der EN aus der kindlichen Ernährung empfohlen, dennoch stieg die prozentuale Anzahl von, von einer EN-Allergie betroffenen, Kindern kontinuierlich an. Vergleicht man diese Entwicklung nun mit Ländern mit hohem EN Konsum, in denen keine derartigen Empfehlungen herrschen und in denen die EN frühzeitig, z.B. durch Säuglingskekse, in die kindliche Ernährung integriert wird, so zeigt sich, dass es in diesen Ländern nur eine verschwindend geringe Zahl an Erdnussallergikern gibt. In einer diesbezüglichen Studie von Du Toit G et al. (2008)<sup>99</sup> wurde festgestellt, dass die Allergierate bei jüdischen englischen Kindern, die keine EN erhielten mit 1,85 % 10-fach höher war, als bei jüdischen israelischen Kindern (0,17 %), welche teilweise schon ab dem vierten Lebensmonat regelmäßig EN erhielten. In einer Folgestudie konnten Du Toit et al. zeigen, dass, bei Hochrisikopatienten für NM Allergien, das Risiko an einer EN-Allergie zu erkranken deutlich reduziert war, wenn die EN früh in die kindliche Diät eingeführt wurde<sup>65</sup>.

#### **1.4.2.3 Lebensqualität mit Erdnussallergie**

Wie bereits erwähnt, leiden Kinder mit bestehender EN-Allergie, deren Eltern und Familien unter einer eingeschränkten Lebensqualität<sup>136,142</sup>.

NJ Avery et al. führten 2003 eine Studie durch, in der die Lebensqualität von an Diabetes mellitus Typ I erkrankten Kindern mit der von EN allergischen Kindern verglichen wurde. Die EN allergischen Kinder erreichten, betreffend ihrer Lebensqualität, einen deutlich niedrigeren Score, was speziell durch eine größere Angst bezüglich des Essens und hierdurch bedingte Reaktionen verursacht wurde. Insbesondere die auswärtige Nahrungsaufnahme in Restaurants, in Schulen, Kindergärten, bei Freunden und Anlässen, als auch allgemein das nicht zu Hause sein, sowie sportliche Betätigung, bereitete den Betroffenen Angst, welche jedoch durch das Vorhandensein von Notfallmedikamenten deutlich gemindert werden konnte<sup>143</sup>.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von N.J. Avery zeigten AZ Valentine et al in ihrer Studie 2001, dass insbesondere die Eltern der, unter einer NM-Allergie leidenden Kinder im Vergleich zu Eltern nichtallergischer Kinder eine signifikant niedrigere allgemeine Lebensqualität, sowie eine erniedrigte Lebensqualität im Bereich des sozialen Umfeldes hatten. Im Gegensatz zu ihren Eltern und den Kindern in der Studie von N. J. Avery gaben die nahrungsmittelallergischen Kinder hier eine höhere Lebensqualität als die nichtallergischen Kinder an<sup>142</sup>.

#### **1.4.2.4 Bisher bestehende Therapieoptionen bei Erdnussallergie**

(siehe auch orale Immuntherapie bzw. Therapie Nahrungsmittelallergie)

Im Moment ist die einzige vorhandene ärztliche Empfehlung, für die von einer EN-Allergie betroffenen Patienten, die lebenslange Elimination von EN aus der Nahrung, sowie das ständige Mitführen von Notfallmedikamenten wie intramuskulär verabreichbarem Adrenalin<sup>144</sup>. Auch wenn die Patienten eine strikte Eliminationsdiät führen, sind akzidentielle Zwischenfälle aufgrund der weitverbreiteten Nutzung der EN in der Lebensmittelindustrie nicht selten<sup>144</sup>. Dies beruht auf der missverständlichen Deklaration „kann Spuren von Erdnuss enthalten“, welche die Konsumenten in falscher Sicherheit wiegt, da häufig angenommen wird, dass, wenn das entsprechende Produkt einmal vertragen wurde, dies in der Zukunft auch so sein wird.

Vor ca. fünfzehn Jahren wurde die Möglichkeit der subkutanen Immuntherapie mit Erdnussextrakt für Patienten mit EN-Allergie untersucht<sup>145,146</sup>. Diese Therapie zeigte zunächst deutliche Erfolge, da die Patienten höhere orale Erdnussmengen tolerierten, musste jedoch aufgrund wiederholter schwerer Nebenwirkungen beendet werden<sup>145,146</sup>.

Neue therapeutische Ansätze wie die Therapie mit Anti-IgE Antikörpern<sup>147</sup>, die Immuntherapie mit genuitiertem Protein<sup>148</sup> und chinesische Kräuter Medizin<sup>149</sup> werden zur Zeit untersucht und unten beschrieben.

### **1.5 Orale Toleranz**

#### **1.5.1 Das Immunsystem des Gastrointestinaltrakts**

Der Darm hat eine Oberfläche von 200–300 m<sup>2</sup> und ist somit die größte Grenzfläche zwischen dem Körper und der Außenwelt (Lunge: 80 m<sup>2</sup>, Haut 2 m<sup>2</sup>). Dementsprechend stark wird der Darm mit Antigenen konfrontiert. Das Lumen des Gastrointestinaltrakts ist mit einer einschichtigen Epithelschicht bedeckt, unter der sich eine Schicht von losem Bindegewebe befindet, in welchem sich Lymphozyten aufhalten, die dem GALT (gut associated lymphoid tissue) angehören. Das GALT ist ein Bestandteil des MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Es handelt sich um unverkapselte, lymphatische Strukturen, für die unter anderem charakteristisch ist, dass sie keine festen Positionen einnehmen, sondern sich innerhalb der Mukosa bewegen können. Das GALT stellt das

größte immunologische Teilsystem des Organismus dar und macht ca. 25 % der Darmschleimhaut aus. Knapp 80 % aller Immunglobulin produzierenden Zellen des menschlichen Körpers befinden sich in der intestinalen Mukosa<sup>150</sup>.

Die mit der Nahrung aufgenommenen Proteine interagieren hauptsächlich mit spezifischen Antigen-präsentierenden Zellen zu denen Epithelzellen, vor allem M-Zellen und dendritische Zellen, der Lamina propria gehören. Diese aktivieren T-regulatorische Zellen und unterbinden so im Normalfall die Aktivierung einer Immunantwort. Pathologische Stimuli, wie z.B. invasive Organismen oder Proteine, die während inflammatorischer Prozesse zugeführt werden, können das Epithel des GIT durchdringen und zu einem Verlust der bereits entwickelten Toleranz führen.

Die Aufnahme geringer Mengen von Makromolekülen durch den Dünndarm findet beim Menschen während des gesamten Lebens statt. Das immunogene Potential dieser Moleküle bleibt dabei meist erhalten, daher können, bei den meisten gesunden Menschen, Antikörper (AK) gegen nutritive Ag nachgewiesen werden<sup>151</sup>. Dieses Phänomen nennt sich orale Toleranz.

Wechselwirkungen zwischen der Darmflora und dem Immunsystem sind aktuell wieder im Fokus der Forschung. So hat eine im Tiermodell erzeugte Darmsterilität eine schwere Immundefizienz zur Folge. Auch spielt die Darmflora vermutlich bei einer Reihe von Krankheitsbildern eine Rolle: Dazu gehören neben Allergien die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, das Reizdarmsyndrom, Krebserkrankungen und rheumatische Erkrankungen<sup>152</sup>.

### **1.5.2 Orale Toleranz – Historie**

Die orale Toleranzinduktion ist das älteste bekannte Modell der Toleranzinduktion und wurde erstmalig 1828 von Darkin anhand amerikanischer Indianer, deren Kinder Blätter einer giftigen Efeuart kauen sollten, um schmerzhaften Hautreaktionen nach Kontakt mit dieser Pflanze im späteren Leben vorzubeugen, beschrieben (Darkin 1829).

Das erste Tierexperiment bezüglich oraler Toleranz wurde 1911 von Wells und Osborne durchgeführt. Sie fütterten Meerschweinchen regelmäßig mit HE-Protein und injizierten ihnen dieses später. Diejenigen Meerschweinchen, die regelmäßig mit HE-Protein gefüttert wurden, reagierten nicht auf die Injektion, während die „nativen“ Meerschweinchen anaphylaktisch reagierten<sup>153</sup>.

### 1.5.3 Was ist orale Toleranz / Immunität und wie entsteht sie?

Die orale Toleranz ist ein „immunologisches Nicht-Reagieren“ des gesamten Organismus auf den Kontakt mit einem Ag. Es muss allerdings eine vorausgegangene Aufnahme dieses Ag's stattgefunden haben<sup>154,155</sup>.

Nach enteraler Immunisierung eines Organismus gegen ein bestimmtes Protein ist dessen Aufnahme im GIT signifikant geringer als beim Erstkontakt. Das heißt, die lokale Immunantwort des Darmes verhindert die Aufnahme von antigenen Proteinen.

### 1.5.4 Mechanismen der oralen Toleranz

Es gibt unterschiedliche Hypothesen wie eine orale Toleranz entsteht und warum sich Intoleranzen entwickeln.

#### Deletion

Reife T-Zellen können auf einen sehr starken, antigenen Reiz mit Apoptose reagieren, was einer Hoch Dosis Toleranz entspricht und nicht reversibel ist. TGF produzierende Zellen sind resistent gegenüber Apoptose<sup>156</sup>.

#### Anergie

T-Zellen benötigen zu ihrer vollständigen Aktivierung nicht nur die Antigenerkennung durch den TCR, sondern zusätzlich ein zweites, kostimulierendes Signal, damit die IL-2 Sekretion und Proliferation der T-Zelle ausgelöst werden kann. Da die TCR jedoch bereits durch ein Antigen besetzt sind, kann bei einer nachfolgenden Stimulation durch Antigen + Kostimulator keine Reaktion der entsprechenden T-Zelle ausgelöst werden, da diese durch die zuerst erfolgte, unvollständige Stimulation „paralysiert“ sind. Anergie betrifft nur die stimulierte Zelle und kann prinzipiell durchbrochen werden.

#### Suppression

Suppression ist im Gegensatz zur Anergie und Deletion ein aktiver Toleranzmechanismus. Tolerante T-Zellen ( $T_{reg}$ ), welche zur Population der  $CD4^+$ -T-Helferzellen gehören, unterdrücken die Immunantwort potentiell reaktiver T-Zellen und können sowohl  $TH_1$ , wie auch  $TH_2$ -Zellen inhibieren. Die Suppression involviert Zellkontakt und/oder die Sekretion regulatorischer Zytokine wie IL-4, IL-10 und TGF-

$\beta^{157}$ . Eine Population natürlicher  $T_{reg}$  ( $CD4^{+}25^{+}$ ) entsteht direkt im Thymus (ca. 5-10 % der peripheren  $CD4^{+}$ T-Zellen), der Rest verschiedenartiger Populationen induzierter  $T_{reg}$ -Zellen ( $CD4^{+}25^{-}$ ) entwickelt sich im Rahmen einer tolerogenen Immunantwort unter dem Einfluss unreifer, dendritischer Zellen, sowie der oben genannten Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$  in der Peripherie.

Die Suppression lässt sich im Tierversuch durch Übertragung der  $T_{reg}$ -Zellen von einem Organismus auf den anderen übertragen. Dieses Phänomen ist Teil der sogenannten infektiösen Toleranz.

### Theorie - Infektiöse Toleranz

Eine Theorie ist, dass orale Toleranz durch Interaktionen zwischen toleranten und nicht toleranten T - Zellen bzw. Antigen präsentierenden Zellen entsteht, die sich gegenseitig „konfigurieren“, d.h. die erworbene Toleranz der einen Zelle wird an die nächste weitergegeben<sup>158</sup>. Die hierfür verantwortlichen Zellen sind wahrscheinlich  $T_{H3}$  Zellen, welche TGF- $\beta$  produzierende, Ag - spezifische  $CD4^{+}$  T Zellen sind. Sie setzen immunsuppressive Bestandteile via TGF- $\beta$  frei und induzieren antiinflammatorische Zellpopulationen um das Gleichgewicht des Immunsystems zu wahren. Da TGF- $\beta$  die Expression von Foxp3, einen  $T_{reg}$  - Zellmarker, induziert, können  $T_{H3}$  Zellen die Entwicklung von  $T_{reg}$  Zellen in der Nachbarschaft beeinflussen. Dieser Vorgang nennt sich infectious tolerance. Diese Theorie wurde erstmalig von Chase 1946<sup>159</sup> formuliert. Er stellte fest, dass die von ihm mit HE-Protein gefütterten Mäuse in vitro keine pathologische Reaktion auf das entsprechende Antigen zeigten. Diesen Mäusen entnahm er die HE-Protein spezifischen T-Zellen und injizierte sie Mäusen welche vorher nicht mit HE-Protein gefüttert wurden. In der Folge wurde mit dem Blut von den so „geimpften“ Mäusen in vitro Testungen bezüglich der immunologischen Reaktion des IgE gegenüber HE-Protein durchgeführt, welche ohne pathologischen Befund ausfiel. Im Vergleich testete Chase das Serum von Mäusen die die HE-Protein spezifischen T-Zellen nicht erhalten haben. Bei diesen Seren fand eine starke, gegen das OVA gerichtete Immunreaktion statt.

### 1.5.5 Andere wichtige Faktoren der Toleranzentstehung

(siehe auch unter Pathogenese der Nahrungsmittelallergien)

Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die auf die Entstehung oder Nichtentstehung einer oralen Toleranz Einfluss nehmen. Einige dieser Faktoren sind die Eigenschaften des Antigens, die Art der Exposition, Umwelteinflüsse, genetische Faktoren und das Alter und Geschlecht des betreffenden Individuums bei Exposition<sup>160</sup>.

Im Allgemeinen sind lösliche Antigene besser verträglich als Partikel, jedoch zählen die meisten Nahrungsmittelantigene zur löslichen Klasse. Die Löslichkeit kann sich im Zuge der Nahrungszubereitung ändern, insbesondere das Erdnussprotein wird durch den Röstvorgang weniger löslich, was wiederum seine Bindungskapazität bezüglich Erdnuss spezifischem IgE erhöht<sup>161</sup>.

Ebenfalls wichtig ist die Art der Allergenaufnahme. Nahrungsmittelproteine, die nicht über den oralen Weg aufgenommen wurden (z.B. inhalativ oder über die Haut) können eine Sensibilisierung auf das entsprechende Nahrungsmittelallergen verursachen. Durch Mausmodelle bestätigten Strid et al. 2005 diese Annahme<sup>162</sup>.

Ein weiterer Punkt ist das Alter des Patienten. Im Mausmodell zeigte sich 1984, dass die Fütterung einer gewichtsadaptierten Dosis von HE-Protein an neugeborene bzw. noch in der Stillzeit befindliche Mäuse viel eher zu einer Sensibilisierung führte als bei ausgewachsenen Exemplaren<sup>163</sup>. Aktuelle Studien belegen jedoch, dass die frühe Einführung von Nahrungsmittelallergenen im Säuglingsalter eher zu einer Toleranzentwicklung führt als eine spätere Einführung der verschiedenen Nahrungsmittelproteine. Du Toit und Lack konnten dies bezüglich der Erdnuss 2008 anhand des Vergleiches zweier jüdischer Populationen und 2015, ebenfalls für die Erdnuss, anhand einer randomisierten Studie bei Risikopatienten<sup>65</sup> belegen.

## 1.6 Immuntherapie

Unterschieden werden allergenspezifische und nicht allergenspezifische Immuntherapien (Nach Virkud, Advances in Immunotherapy 2012)<sup>164</sup>.

### 1.6.1 Allergenspezifische Immuntherapie

Das Ziel der allergenspezifischen Immuntherapie ist es, durch die Gabe langsam steigender Allergenmengen, immunologische Prozesse zu unterbrechen, oder in Richtung einer Toleranz zu verändern.

#### Subkutane Immuntherapie (SCIT)

Das Prinzip der Toleranzentwicklung durch wiederholte Gaben langsam ansteigender Allergenmengen kommt seit über 100 Jahren bei der subkutanen Immuntherapie der, durch Aeroallergene verursachten, Rhinokonjunktivitis erfolgreich zur Anwendung. Die Dokumentation der klinischen Wirksamkeit der SCIT bei der allergischen Rhinokonjunktivitis stützt sich auf viele, in Umfang und Qualität heterogene, plazebokontrollierte Doppelblindstudien für saisonale Allergenquellen. In diesen Studien wurde eine mittlere Reduktion der Beschwerden/des Medikamentenverbrauchs beim Vergleich von Verum/Plazebo um etwa 45–60 % beschrieben<sup>165</sup>. Insbesondere bei Pollen- und Hausstaubmilbenallergie konnte die Wirksamkeit der SCIT bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch zahlreiche kontrollierte Studien belegt werden. Bei der Katzen- und Schimmelpilzallergie (*Alternaria*, *Cladosporium*) liegen ebenfalls positive Studien vor<sup>165</sup>.

Die AWMF Leitlinie Asthma besagt, dass die SCIT beim Erwachsenen bei stabilem allergischem Asthma (FEV1 > 70%) (bei kontrolliertem Asthma bronchiale nach neuen GINA Leitlinien 2008) und bei geringgradig persistierendem IgE vermittelten allerg. Asthma (nach GINA Leitlinien 2005) „insbesondere bei gleichzeitig bestehender allerg. Rhinokonjunktivitis als Therapieoption neben Allergenkarrenz und Pharmakotherapie empfohlen werden kann, wenn die allerg. Ursache der Asthmaerkrankung eindeutig festzustellen ist und eine Allergenkarrenz nicht zur Besserung der Beschwerden führt bzw. nicht möglich ist“.

Eine Studie über die subkutane Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergie liegt z.B. bei Erdnussallergie vor. Bei einer kleinen Studie, bei der nur 3 behandelte Patienten sowie



ein mit Placebo behandelter Patient die Studie beendeten, kam es im Rahmen der Therapie zwar mit 67-100 % Symptomminderung bei der 2. DBPCFC zu einem deutlichen Therapieerfolg, 13,3 % der verabreichten subkutanen Injektionen verursachten jedoch systemische Reaktionen<sup>145</sup>, weswegen diese Form der Immuntherapie bei Erdnussallergikern nicht als Option für eine Standardtherapie anzusehen ist<sup>146</sup>.

### Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Die sublinguale Immuntherapie funktioniert mit sich langsam steigernden Allergendosen und anschließender Erhaltungsphase ähnlich wie die orale Immuntherapie. Im Unterschied zu ihr sind die sublingual verabreichten Allergendosen jedoch um ein vielfaches geringer als die oral verabreichten. 2003 wurde die erste Studie bezüglich der sublingualen Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergie veröffentlicht<sup>166</sup>. Kim et al veröffentlichten 2011 eine Studie in der auch bei der EN-Allergie ein immunmodifizierender Effekt bei relativ gutem Sicherheitsprofil durch SLIT herbeigeführt werden konnte. Behandelte Kinder vertrugen nach der Therapie eine 20-fach erhöhte EN-Dosis im Vergleich zur Kontrollgruppe<sup>167</sup>. Große Multicenter Studien bezüglich der SLIT bei Erdnussallergikern werden im Moment durchgeführt. Keet et al verglichen 2012 die reine SLIT gegenüber der SLIT in Verbindung mit einer OIT bei Kuhmilchallergikern<sup>168</sup>. Es zeigte sich, dass die SLIT sowie die SLIT in Kombination mit einer niedrigen OIT Dosis sicherer war als die SLIT in Kombination mit einer hohen OIT Dosis, die Effektivität jedoch deutlich zugunsten der OIT verschoben war<sup>168</sup>.

### Epikutane Patch Therapie (EPIT)

Bei der EPIT wird ein, das Allergen enthaltener, Patch auf die Haut des Patienten aufgeklebt. Erste Erfahrungen mit dieser Therapieform gibt es bei KM-Allergikern, bei denen die Verum Gruppe deutlich bessere Ergebnisse erzielte als die Placebo Gruppe. Beobachtete Nebenwirkungen traten nur lokal im Sinne von Juckreiz und Ekzemverschlechterung auf, systemische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet<sup>169</sup>. Eine weitere EPIT Studie wurde bei erdnussallergischen Mäusen mit vielversprechenden Ergebnissen durchgeführt<sup>170</sup>.

### „Impfung“ mit modifiziertem Nahrungsmittelprotein

Bei dieser Therapieform werden allergene Proteine subkutan verabreicht, bei denen eine Punktmutation der Schlüssel-Aminosäuren ausgelöst wurde um die IgE Bindungsaffinität der Epitope zu verändern. In der Theorie sollen die so veränderten Proteine das Risiko schwerer allerg. Zwischenfälle im Rahmen der Immuntherapie vermindern und ebenfalls zu einem T – Zell Shift hin zu einer T<sub>H</sub>1 dominanten Immunantwort führen. Modifizierte NM-Proteine wurden bisher für die Nahrungsmittel EN, Fisch und Apfel entwickelt<sup>171,172</sup>. Z.B. konnte eine Studie bei erdnussallergischen Mäusen, denen vor einer EN-Provokation die veränderten Erdnussallergene Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 3 in Verbindung mit einem Adjuvanz injiziert wurde, einen deutlich protektiven Effekt der Impfung mit dem modifizierten Erdnussallergen nachweisen<sup>148</sup>.

### Orale Aufnahme von extrem erhitztem Hühnerei oder Kuhmilch

Das Erhitzen von HE oder KM kann deren allergene -, IgE bindende Epitope verändern, speziell, wenn sie in Weizen verarbeitet und gebacken werden. Unterteilt man die KM- bzw. HE allergischen Patienten in 2 Gruppen, wovon eine tolerant gegenüber erhitzter KM / HE ist (dies ist jeweils ca. 3/4 des Patientenkollektivs<sup>173</sup>) und die zweite nicht, zeigt sich, dass diejenige Gruppe welche tolerant gegenüber dem erhitzten Allergen ist, weniger ausgeprägte allergische Reaktionen nach der Aufnahme des selben, jedoch nicht erhitzten Allergens hat<sup>174</sup>. Es entwickelt sich in der Gruppe, welche tolerant gegenüber dem erhitzten Allergen (KM / HE) ist und dies regelmäßig konsumiert 16 mal häufiger eine komplette Toleranz gegenüber dem jeweiligen Allergen, als bei den Patienten, die die erhitzten Produkte vertragen jedoch dennoch meiden<sup>167</sup>. Diese Daten suggestiveren, dass die regelmäßige Aufnahme von, durch Hitze denaturiertem, KM- bzw. HE-Protein einen immuntherapeutischen Effekt besitzt.

### Desensibilisierung mit Hilfe vorverdauter Allergene

M. Kulis et al. Veröffentlichten 2012 eine Studie, in der sie Cashewnuss allergische Mäuse mit vorverdautem und nativem Cashew Protein fütterten<sup>175</sup>. Es zeigte sich, dass auch das vorverdaute Cashew Protein ein allergenes Potential besaß, die Mäuse jedoch im Vergleich zu den mit nativem Cashew Protein stimulierten Mäusen deutlich mildere allergische Nebenwirkungen bei der Nahrungsmittelprovokation aufwiesen. Die immunologischen Veränderungen der Mäuse nach der Immuntherapie mit dem

vorverdauten, wie auch mit dem naiven Cashew Protein, schien nahezu identisch zu sein<sup>175</sup>.

## **1.6.2 Nicht allergenspezifische Immuntherapie**

### Chinesische Kräuter Medizin

Seit einigen Jahren wird eine antiinflammatorisch wirksame, traditionelle chinesische Kräutermischung auf ihre Wirksamkeit bezüglich der Therapie allergischer Erkrankungen hin untersucht. Im Mausmodell konnte eine siebenwöchige Therapie mit der chinesischen Kräutermischung (FAHF-2) eine Anaphylaxie auf EN bis fünf Wochen nach Einnahme des Präparats sicher verhindern<sup>149</sup>.

### Anti – IgE – monoklonale Antikörper

Der zurzeit angewendete monoklonale Antikörper nennt sich Omalizumab. Er ist so designt, dass er freies IgE bindet und somit die Interaktion des IgE mit den IgE Rezeptoren, welche die allergische Reaktion vermitteln, vermindert, was wiederum zu einer Verminderung dieser IgE Rezeptoren auf den Mastzellen und Basophilen führt. Omalizumab wird und wurde als unspezifische – wie auch als Allergen spezifische Immuntherapie getestet.

Sampson et al führten bis 2011 eine Placebo kontrollierte Phase 2 Studie durch, bei der zwei Drittel der Probanden nach erfolgter erster Nahrungsmittelprovokation Omalizumab erhielten. Am Ende der Studie wurde eine zweite Nahrungsmittelprovokation durchgeführt, bei der die behandelte Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe etwas mehr EN tolerierte, was jedoch nicht statistisch signifikant und aufgrund der geringen Probandenzahl nicht aussagekräftig war<sup>176</sup>.

Ebenfalls 2011 führten Nadeau et al. Eine Pilotstudie mit elf Kindern durch, welche vor geplanter KM OIT 7–11 Wochen Omalizumab einnahmen. Neun von den 10, die Studie beendenden Kindern waren bei der abschließenden Nahrungsmittelprovokation tolerant gegenüber KM, wobei die Nebenwirkungen der Therapie ebenso hoch waren wie bei KM OIT ohne monoklonalen Antikörper<sup>177</sup>.

Weitere Studien bezüglich Nahrungsmittel OIT in Verbindung mit monoklonalen anti-IgE–Antikörpern werden zurzeit durchgeführt.

## Probiotika

Im Mausmodell konnten bei schimpallergischen Mäusen durch die orale Probiotikagabe die allergischen Symptome bei Nahrungsmittelprovokation auf Schrimps signifikant reduziert werden<sup>178</sup>. Beim Menschen konnte bisher kein therapeutischer Effekt der Probiotika bei NM-Allergie nachgewiesen werden<sup>179</sup>.

## Parasiten

Helminth Parasiten sind dafür bekannt nach der Infektion ihres Hosts starke immunregulatorische Prozesse bei diesem auszulösen. Aus diesem Grund werden sie bezüglich ihres Einflusses auf verschiedenste Krankheitsbilder, unter anderem bezüglich ihres Einflusses auf allergische Erkrankungen genauer untersucht.

Bashir infizierte erdnussallergische Mäuse vor ihrer Erdnussexposition mit Helmithen. Die Helmithen infizierten Mäuse zeigten im Vergleich zur nichtinfizierten Kontrollgruppe eine deutlich herabgesetzte allergische Reaktion gegenüber EN, was durch eine Helmithen bedingte Herabregulation von IL-13 und Steigerung des IL-10 bedingt zu sein scheint<sup>180</sup>. Weitere Studien werden zurzeit durchgeführt.

## **1.7 Orale Immuntherapie (OIT)**

Die orale Immuntherapie ist das älteste bekannte Modell zum Überwinden einer Nahrungsmittelallergie und wurde beim Menschen erstmalig 1908 von Schofield bei einem Hühnerei allergiker angewandt (Schofield A.T. A case of egg poisoning, Lancet 1908), um dann von Wells und Osborne 1911 bei Meerschweinchen, ebenfalls mit Hühnereiweiß untersucht zu werden<sup>153</sup>.

Das Vorhandensein der oralen Toleranz gegenüber verschiedenster Allergene konnte bisher bei den meisten Säugetieren, einschließlich des Menschen, demonstriert werden. Dennoch wurden in der Vergangenheit nur wenige Studien über die orale Toleranzinduktion bzw. orale Immuntherapie im Menschen durchgeführt. Die relativ unterschiedlichen Ergebnisse in klinischen Versuchen unterhalten die Debatte über diese Therapiemöglichkeit beim Menschen.

Die Zielgruppe, die von einer oralen Toleranzinduktion profitieren könnte, sind Patienten, die entweder unter einer der, als persistierend geltenden NM-Allergien, wie zum Beispiel einer BN- oder EN-Allergie leiden, oder Kinder und Jugendliche, die zwar an einer vorübergehenden Allergie, wie der KM- oder HE-Allergie leiden, die jedoch keine spontane Toleranz ausgebildet haben.

Ende des 20ten und Anfang des 21ten Jahrhunderts wurde der Gedanke der oralen Immuntherapie zunächst von Patriarca, der in den 1980er Jahren die orale Immuntherapie mit Milch, Fisch, Hühnerei und Orange durchführte<sup>181,182</sup> und unserer Arbeitsgruppe<sup>183</sup> erneut aufgegriffen.

Seither ist die orale Immuntherapie eine der meistuntersuchten Therapieformen bezüglich der NM-Allergie im Kindesalter weltweit. Sie basiert auf langsam gesteigerten Allergendosen, welche oral, meist täglich und mit kleinsten Steigerungsschritten, über Monate hinweg verabreicht werden. Ist eine bestimmte Erhaltungsdosis erreicht, wird dem Kind diese Dosis über Monate bis Jahre hinweg, mit dem Ziel einer kompletten oralen Desensibilisierung bzw. oralen Toleranz, verabreicht.

Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass die orale Immuntherapie eine mögliche Option für NM-Allergiker, wie z.B. EN-Allergiker darstellt<sup>184-186</sup>. Wie auch bei anderen NM-Allergien ist die orale Immuntherapie mit EN aufgrund von Nebenwirkungen bei den relativ kleinen Fallzahlen der Studien noch nicht „reif für den alltäglichen ambulanten Gebrauch“<sup>187,188</sup> (AWMF-Leitlinie zu den Therapiemöglichkeiten IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien).

Auch die KM- und HE-Allergie betreffend gibt es, unsere eigene Forschungsgruppe eingeschlossen, mehrere Studiengruppen, welche die orale Immuntherapie mit vielversprechenden Ergebnissen durchgeführt haben<sup>182,183,189-191</sup>. Auch für diese Indikationen steht die OIT bis zum Erhalt größerer Datenmengen durch größere Studien ebenfalls nicht als Standardtherapie zur Verfügung<sup>192</sup>.

## **2. METHODIK**

Zur Durchführung der Studie lag die entsprechende Genehmigung EA2/027/06 durch die Ethikkommission der Charité vom 11.04.2006 vor.

### **2.1 Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung**

#### **2.1.1 Studienpopulation**

Von März 2007 bis August 2008 wurden insgesamt 23 Patienten mit einer bestehenden EN-Allergie nach einem ersten Vorstellungstermin (V0) und einer positiven DBPCFC auf EN, endgültig in die Studie eingeschlossen. Zu den Teilnehmern zählten 7 weibliche = 30 % und 16 männliche = 70 % Patienten. Das Alter der Patienten lag zwischen 3,2 und 14,3 Jahren (Median: 5,6 Jahre).

Die Großzahl der teilnehmenden Patienten lebt in der Region Berlin-Brandenburg. Ein Studienteilnehmer in der Stadt Braunschweig, sowie eine Studienteilnehmerin in der Hansestadt Hamburg bzw. in deren Umgebung.

#### **2.1.2 Einschlusskriterien**

Notwendige Einschlusskriterien, für an der Studie interessierte Patienten, waren die Einwilligung beider Elternteile, eine durch eine DBPCFC bestätigte bestehende Allergie mit einer Sofortreaktion auf EN, ein positiver Hautpricktest auf EN, ein spezifisches IgE auf EN > 0,35 kU/L sowie ein Lebensalter zwischen 3 und 18 Jahren.

#### **2.1.3 Relative Ausschlusskriterien**

Relative Ausschlusskriterien waren ausgeprägte Allergien auf Inhalationsallergene bzw. Hausstaub sofern diese eine häufige systemische Behandlung erforderlich machten. Der Ausschluss erfolgte jeweils nach Einschätzung des Arztes.

#### **2.1.4 Absolute Ausschlusskriterien**

Absolute Ausschlusskriterien waren eine laufende Hyposensibilisierung, sowie die Einnahme systemisch wirksamer Medikamente. Ein schlecht kontrolliertes Asthma bronchiale, eine instabile atopische Dermatitis, systemische Erkrankungen, sprachlich

oder kognitiv bedingtes Unvermögen dem Studienprotokoll zu folgen, sowie die fehlende Unterstützung der Studienteilnahme von Seiten eines Familienmitgliedes, insbesondere des Kindes selbst, stellten weitere Ausschlusskriterien dar.

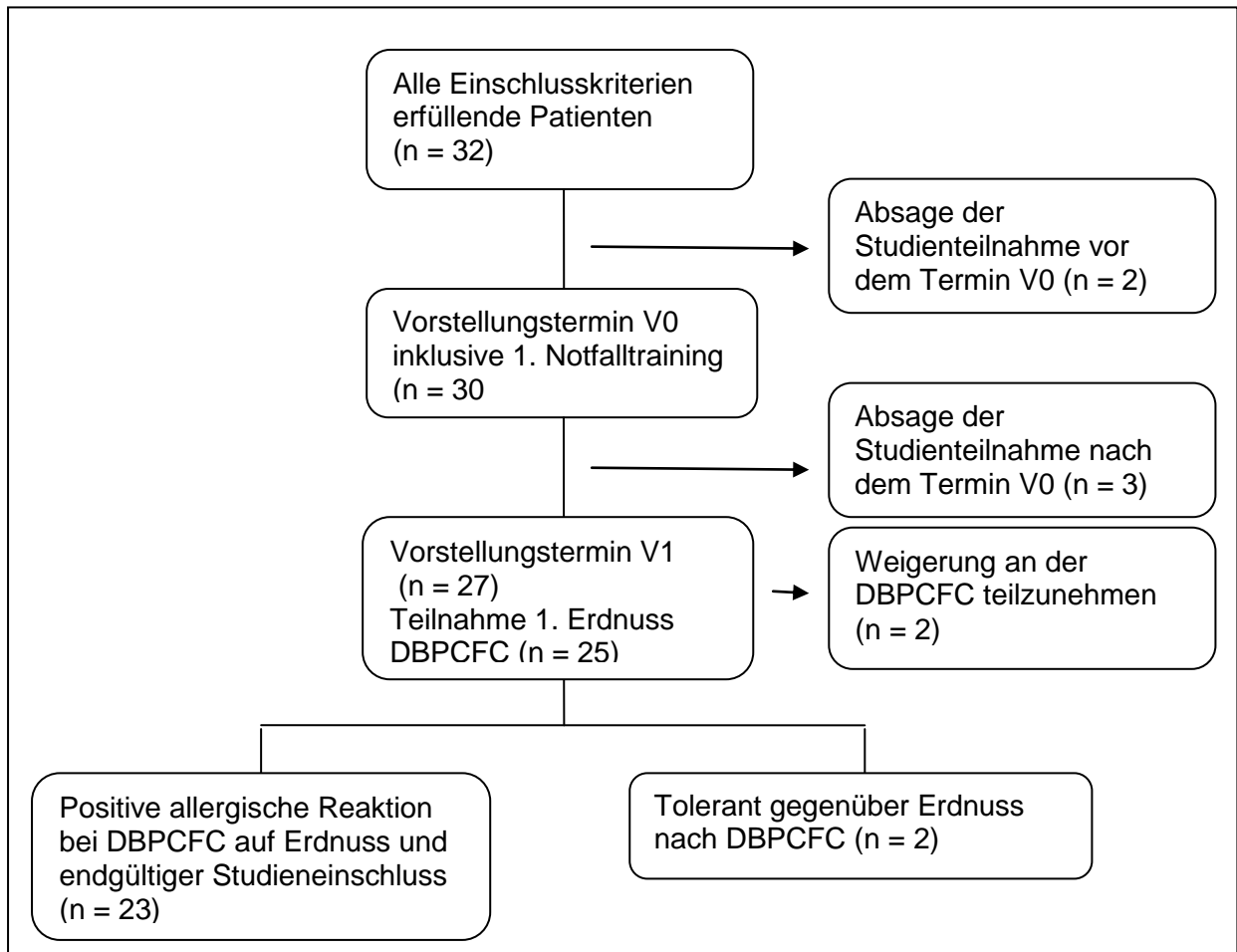
### **2.1.5 Patientenrekrutierung**

Nach dem Erhalt der Zustimmung durch die Ethikkommission, wurden die Datenbanken der Ambulanzen der Kinderklinik der Charité nach Patienten mit EN-Allergie, die zwischen 1999 und 2004 geboren wurden, durchsucht. Des Weiteren wurden alle Kinderärzte in Berlin und Umgebung mit der Bitte um Weitergabe von Informationsmaterial, bezüglich unserer Studie an ihre betroffenen Patienten bzw. deren Eltern, angeschrieben.

Eltern von, insgesamt 200 ausfindig gemachten, potentiellen Studienteilnehmern wurden telefonisch informiert und eingeladen an der Studie teilzunehmen. Waren die Eltern interessiert, erhielten sie schriftlich Unterlagen, welche ausführlich über die Studie, ihren Ablauf und zeitlichen Rahmen sowie die damit verbundenen Untersuchungen und möglichen Komplikationen informierten. Bei Kindern im schulpflichtigen Alter wurde eine altersentsprechende Kinderinformation (6-12 Jahre bzw. 13-18 Jahre) hinzugefügt.

Zwei der rekrutierten 32 Patienten sagten vor dem ersten Vorstellungstermin (V0) die Studienteilnahme ab, drei weitere entschieden sich nach dem ersten Termin und Notfalltraining (V0) gegen eine Studienteilnahme. Von den 27 Patienten die sich, wie im Studienprotokoll vorgesehen, 6-8 Wochen nach der Erstvorstellung (V0), zur stationären Aufnahme auf der Station der Klinik für Pädiatrie, mit Schwerpunkt für Pneumologie und Immunologie, zur ersten Visite (V1) vorstellten, weigerten sich 2 Patienten die DBPCFC durchzuführen und mussten somit aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei 25 Kindern wurde die DBPCFC laut Studienprotokoll durchgeführt. 2 Patienten erwiesen sich nach durchgeführter DBPCFC als tolerant gegenüber Erdnüssen und schieden somit aus der Studie aus.

23 der Patienten mit einem medianen Alter von 5,6 Jahren (3,2–14,3 Jahre) zeigten eine objektive allergische Sofortreaktion und konnten somit auch das letzte Einschlusskriterium zur Studienteilnahme erfüllen (siehe Diagramm 1).



**Diagramm 1:** nach Blümchen et al 2010<sup>193</sup> Ein - / Ausschluss der 32 initial rekrutierten Patienten in die Erdnuss OIT – Studie. DBPCFC = Double Blind Placebo Controlled Food Challenge (Doppelt Blinde Placebo Kontrollierte Nahrungsmittelprovokation), V0 = Erster persönlicher Vorstellungstermin, V1 = Zweiter persönlicher Vorstellungstermin und stationäre Aufnahme

### 2.1.6 Einverständniserklärung

Alle Erziehungsberechtigten der Studienteilnehmer wurden bereits im Anschreiben über die Ziele, die Art der Untersuchungen und die Risiken der Studie informiert. Vor den Untersuchungen fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch statt, in dem insbesondere auf die Risiken des SPT, der Blutentnahmen, der DBPCFC, der erforderlichen ambulanten Dosissteigerungen und der folgenden Allergengaben im häuslichen Umfeld eingegangen wurde. Jedem Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, die Teilnahme an der Studie mit seinem betreuenden Kinderarzt und weiteren Vertrauenspersonen zu besprechen. Für Rückfragen der betreuenden Ärzte standen wir jederzeit zur Verfügung.



Von allen Eltern der Patienten lagen sowohl eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, was vier Blutentnahmen, vier SPTs, zwei DBPCFCs, eine individuell unterschiedliche Anzahl an ambulanten Steigerungsterminen sowie ein wöchentliches Telefonat mit uns beinhaltet, als auch zur anonymisierten Datenveröffentlichung und zur Speicherung der Daten vor.

## **2.2 Datenerfassung / Studiendurchführung**

Die Datenerfassung erfolgte, nachdem die unter 2.1.5 charakterisierte Einverständniserklärung unterschrieben wurde, mittels eines strukturierten Anamnesebogens. Erfasst wurden bei jedem Vorstellungstermin der körperliche Status, das aktuelle Hautbild (SCORAD) sowie evtl. stattgehabte Nebenwirkungen der Therapie. Ein SPT sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung des gesamt- und spez. IgE, sowie weiterer, immunologischer Parameter, welche jedoch nicht Teil dieser Arbeit sind, wurde zu den Terminen V0, V1, V11 und V12 durchgeführt und dokumentiert. Eine DBPCFC fand zu den Terminen V1 und V12 statt und wurde ebenfalls dokumentiert. Alle Untersuchungen fanden in der Klinik für Pädiatrie, mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité, Berlin statt.

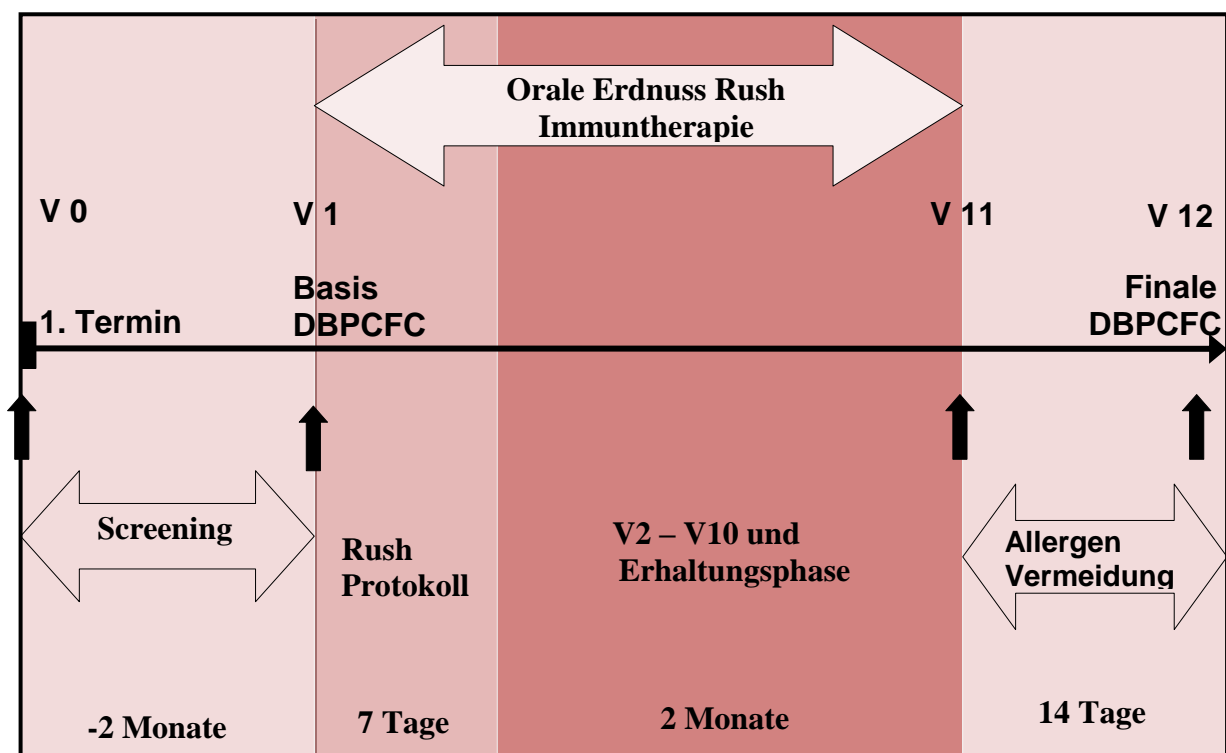
### **2.2.1 Studienprotokoll/Studiendesign**

Die erste Untersuchung (V0) (siehe Abbildung 3) beinhaltete ein ausführliches Aufklärungsgespräch, einschließlich des voraussichtlich erforderlichen Zeitaufwands und der Erläuterung aller zu erwartenden Risiken. Bei fortbestehendem Interesse der Patienten und ihrer Eltern wurde die Einverständniserklärung unterschrieben und es schlossen sich eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung einschließlich Erhebung des SCORAD-Scores, ein SPT sowie eine Blutentnahme zum Nachweis einer bestehenden Sensibilisierung auf EN und zur Bestimmung weiterer, immunologischer Parameter an. Kinder, die zusätzlich an einem Asthma bronchiale erkrankt waren erhielten, soweit es ihr Alter zuließ, eine Lungenfunktionstestung. Während den anschließenden 6-8 Wochen wurde eine strikte EN-Eliminationsdiät fortgeführt.

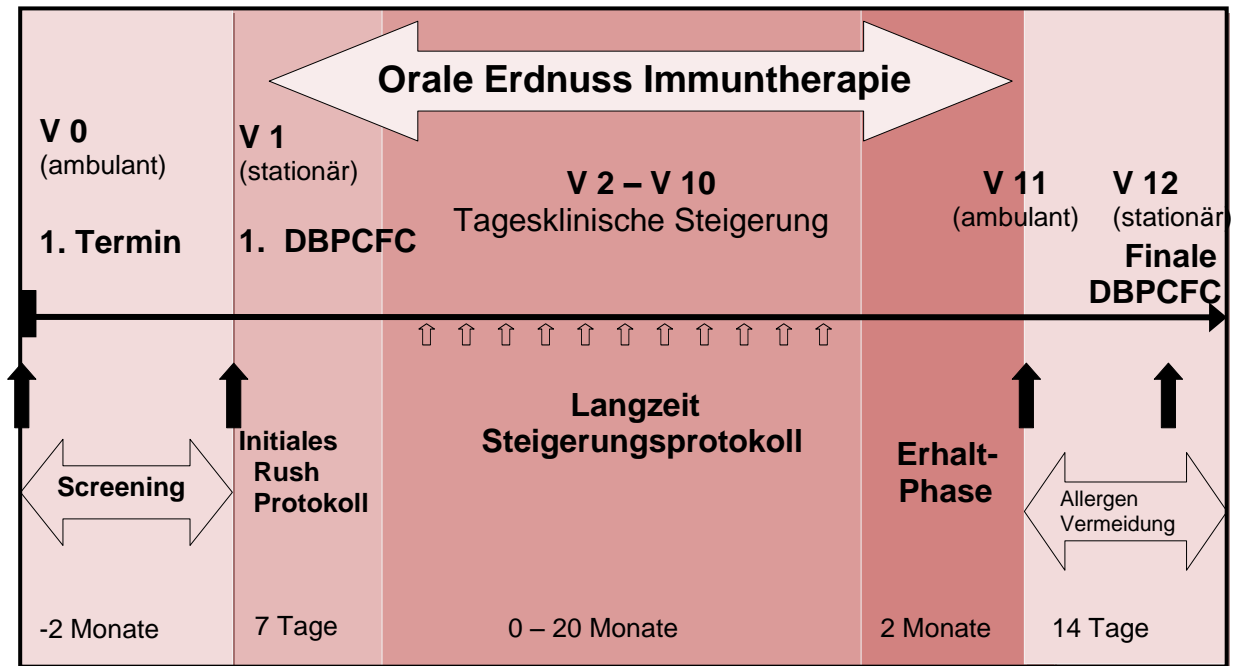
Am Vorstellungstermin 1 (V1), welcher 6-8 Wochen nach dem ersten Vorstellungstermin V0 und weiterhin strikter EN-Eliminationsdiät sowie dem Führen

eines Asthma- und Allergie - Tagebuches folgte, erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten sowie eines Elternteils.

Zu Beginn des stationären Aufenthalts, wurden erneut die Anamnese, die körperliche Untersuchung, der SCORAD Score, der SPT und, beim Legen des, aus Sicherheitsgründen notwendigen, i.v. Zugangs, die Blutentnahme durchgeführt. An den ersten 2-3 Tagen des stationären Aufenthaltes fand die 1. DBPCFC zur Überprüfung der klinischen Relevanz der EN-Allergie statt. Fiel diese positiv aus, war das letzte Einschlusskriterium in unsere Studie erfüllt und es konnte mit der Therapie begonnen werden. Die Startdosis der Rush – OIT ermittelte sich in diesem Fall individuell aus der Reaktionsdosis im Rahmen der DBPCFC.



**Abbildung 3:** Studienprotokoll V0 – V12; Rush Erdnuss OIT einschließlich Erhaltungphase und Reprovokation (Ursprüngliches Studienprotokoll). (Schwarze Pfeile = Vorstellung inklusive klinischer Untersuchung, Blutentnahme, SPT, SCORAD)<sup>193</sup>.



**Abbildung 4:** Langzeit - Studienprotokoll mit Diätphase vor dem stationären Aufenthalt, Rush und Langzeit OIT inklusiver Erhaltungsphase, 14 tägiger Erdnusskarenz und Reprovokation. (Endgültiges Studienprotokoll) (Schwarze Pfeile = Vorstellung inkl. klinischer Untersuchung, Blutentnahme, SPT, SCORAD)<sup>193</sup>. (Teilweise schon von Blümchen et al 2010 veröffentlicht).

Es folgte die mehrfach tägliche Gabe von gemörserter, gerösteter EN (siehe auch Kapitel „Rush – Therapie“). Das Ziel war das Erreichen einer tolerierten EN-Dosis von 500 mg in einem Zeitraum von 5–7 Tagen. Mit der erreichten EN-Dosis sollten die Kinder in die Erhaltungsphase entlassen werden. Der Großteil unserer Probanden konnte das geforderte Ziel während der gesetzten Zeit nicht erreichen, daher musste unser Studienprotokoll modifiziert, und eine langsame, ambulante Steigerungsphase angeschlossen werden.

Erhaltungsphase (V2–V10): Ursprünglich geplant war, dass sich die Patienten nach insgesamt 8 Wochen täglicher Einnahme der EN-Erhaltungsdosis und wöchentlichen Kontakten mit dem Studienteam (V2–V10), bei welchen eventuelle Nebenwirkungen dokumentiert werden sollten, zum Termin V11 erneut in der Klinik einfänden. Da jedoch der Großteil unserer Patienten das Ziel der Rush-OIT verfehlte (siehe Kapitel „Rush – Therapie“), wurden ihr 14 tägige, ambulante Steigerungstermine angeschlossen, bis das Ziel, von minimal 500 mg tolerierter EN, erreicht war. Im Anschluss schloss sich dann, die ursprünglich geplante, Erhaltungsphase mit der täglichen Einnahme der individuell erreichten EN-Erhaltungsdosis an (siehe Abbildung 4).

V11: Zu diesem Zeitpunkt wurde detailliert nach Nebenwirkungen während der Studie gefragt, sowie eine klinische Untersuchung und Diagnostik (Blutentnahme, SPT, SCORAD) durchgeführt. Im Anschluss an die Vorstellung V11 folgte eine erneute 14 tägige EN-Eliminationsdiät.

V12: Zum Ende der 2 wöchigen erdnussfreien Diät fand der letzte geplante klinische Vorstellungstermin (V12) statt. Hier erfolgte zunächst erneut eine körperliche Untersuchung und Diagnostik (Blutentnahme, SPT, SCORAD) bevor die abschließende DBPCFC durchgeführt wurde.

Ursprünglich geplant waren 13 klinische Visiten (V0-V12). Dieser Aufbau erwies sich jedoch aufgrund des extrem hohen Aufwandes für die Patienten als nicht praktikabel, so dass V2-V10 wenn möglich telefonisch durchgeführt oder mit den ambulanten Steigerungsterminen kombiniert wurden.

### **2.2.2 Anamnesebogen**

Die wichtigste Stütze zur Diagnosefindung bei NM-Allergie ist eine differenzierte Anamnese<sup>43</sup>. Durch sie kann bereits versucht werden, eine Verbindung zwischen klinischen Symptomen und der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel herzustellen, sowie IgE-vermittelte Reaktionen von einer nicht allergischen Hypersensitivität zu differenzieren<sup>34</sup>.

Gemeinsam mit den Eltern wurde ein standardisierter Anamnesebogen ausgefüllt. Die Fragen (Tabelle 6) wurden vorgelesen und bei Unklarheiten differenzierter erläutert. Alle Befragungen wurden durch erfahrene Allergologen bzw. durch Ärzte des Studienteams durchgeführt.

**Tabelle 6:** Inhalte des Anamnesebogens zur Erhebung der Daten in der Studiengruppe.

Persönliche Daten	Name, Geschlecht, Geburtstag, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung
Entwicklungsanamnese	Erkrankungen der Mutter/Fetus während der Schwangerschaft Postnatale Anpassungsstörungen Ernährungsanamnese Impfungen
Erkrankungen	Systemische/organische Vorerkrankungen Krankenhausaufenthalte, Operationen
Allergien	Nahrungsmittelallergien, Hausstaubmilbenallergie, Tierhaarallergie, Insektenstichallergie, Medikamentenallergie Allergische Rhinokonjunktivitis, Allergisches Asthma, Urtikaria Zu jedem Parameter wurden die Intensität, die Häufigkeit und der Zeitpunkt erfragt.
Atopische Erkrankungen	Atopische Dermatitis Asthma bronchiale (Trigger?), Rezidivierende Bronchitiden (Trigger?)
Familienanamnese	Nahrungsmittelallergien, Hausstaubmilbenallergie, Tierhaarallergie Insektenstichallergie, Medikamentenallergie Allergische Rhinokonjunktivitis Allergisches Asthma, Atopische Dermatitis, Urtikaria Systemische/organische Erkrankungen
Umgebungsanamnese	Art und Anzahl von Haustieren, Häusliches Umfeld
Ernährungsanamnese	Stillen, Ernährung während des Stillens und der Schwangerschaft
Medikamenteneinnahme	Ausschluss von Antihistaminika und Steroiden sowie weiteren systemisch wirksamen Medikamenten

### 2.2.3. Notfallschulung

Jeder Patient erhielt verpflichtend und zusammen mit seinen engsten Angehörigen, wie Eltern, Großeltern und Geschwistern, mehrfach eine ausführliche Notfallschulung. Weiteren betreuenden Personen wie Lehrern und Kindergärtnern wurde ebenfalls eine solche Schulung nahegelegt und angeboten.

Behandelt wurden mehrere Themenbereiche, welche individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt wurden. Z.B.: Welche allergischen Reaktionen wurden beim Patienten selbst bisher beobachtet und welche davon standen im Zusammenhang mit Erdnüssen? Welche Notfallmedikamente sind vorhanden und mussten evtl. schon angewendet werden? Was ist eine allergische Reaktion, welche Organsysteme können betroffen sein und wie sind die einzelnen Reaktionen pathophysiologisch zu erklären? Speziell behandelt wurden die folgenden Organsysteme: Haut (Urtikaria lokal/generalisiert, Juckreiz lokal/generalisiert, Flush, Ekzemverschlechterung, Angioödem, Konjunktivitis), die oberen Atemwege (Rhinitis, Engegefühl im

Hals/Larynxödem, Heiserkeit, Schluckbeschwerden), die unteren Atemwege (Reizhusten, Giemen, Druck auf der Brust, Atemnot, Zyanose, Atemstillstand), der Gastrointestinaltrakt (orales Allergiesyndrom, Übelkeit, Erbrechen, Magen-, bzw. Bauchkrämpfe, Durchfall), das Herz-Kreislaufsystem (Tachykardie, arterielle Hypotension, Arrhythmie, Herzstillstand) sowie neurologische Veränderungen (Änderung des Aktivitätslevels, Anhänglichkeit, Ängstlichkeit, Müdigkeit, plötzliches Einschlafen, Bewusstlosigkeit).

**Notfallbehandlungsplan für Kinder > 60kg:**

**Generell gilt: Medikamente zügig und „besser einmal zu viel als einmal zu wenig“ geben.**

**Starker Juckreiz, Lidschwellung und Lippenschwellung:**

→ 20 Tropfen Cetirizin (Zyrtec®) + 2 Decortin 50mg Tabletten + Notarzt verständigen (Tel.:112)

**Bronchiale Obstruktion (asthmatische Reaktion)/ Pfeifen beim Ausatmen/ trockener Reizhusten:**

→ 2 Hübe Salbutamol-Dosieraerosol; wenn keine Besserung Inhalation nach 10 Minuten wiederholen, wenn keine Besserung 2 Decortin 50mg Tabletten und Notarzt verständigen (Tel.:112)

→ **oder** Feuchtinhalation mit 10 Tropfen Salbutamol und 2ml NaCl 0,9% über Pariboy; wenn keine Besserung Inhalation nach 10 Minuten wiederholen, wenn keine Besserung 2 Decortin 50mg Tabletten und Notarzt verständigen (Tel.:112)

**Schwindel / Benommenheit / Bewusstseinsstörung / extreme Blässe oder Röte des gesamten Körpers (Flush) / starke Atemnot:**

→ sofortige Benachrichtigung eines Notarztes (Tel.: 112)

→ **+ Anapen- Injektion**

(**Applikation:** Schutzkappen an beiden Enden des Anapens abziehen, das Injektionsende auf den seitlichen Oberschenkel des Kindes aufsetzen, auf das andere Ende des Anapens drücken, Spritze in den Oberschenkel erfolgt; ca. 10sek. warten vor Entfernen des Anapens. Möglichst rechtzeitige Gabe, weil Wirkungseintritt erst nach ca. 10min).

→ zusätzlich 2 Decortin 50mg Tabletten und 20 Tropfen Cetirizin (Zyrtec®) (nur wenn Patient bei Bewusstsein!)

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift eines Elternteils

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift Arzt/Ärztin + Stempel

**Rückfragen bitte an Dr. xxx unter der Telefonnummer xxx!**

HELIOS Kinderklinik  
Klinik für Pädiatrische Allergologie und Pneumologie  
Standort Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

**Abbildung 5:** Beispiel eines Notfallbehandlungsplans für allergische Reaktionen im Rahmen der Erdnussgaben wie er den Familien ausgehändigt wurde.

Die erste Notfallschulung fand bereits beim ersten Termin, der Visite V0 statt. Unter Berücksichtigung des Lebensalters und des Gewichts des Patienten/in wurde ein individueller Notfallplan erstellt, welcher die Dosierungen sowie Handlungsanweisungen im Falle einer allergischen Reaktion beinhaltet (siehe Abbildung 5). Es wurde die Anweisung gegeben ihn allen weiteren betreuenden Personen, insbesondere weiteren Familienmitgliedern, der Schule/ dem Kindergarten und in Sporteinrichtungen vorzulegen und zu erklären, sowie den Umgang mit den Medikamenten zu erläutern. Die zweite und dritte Notfallschulung fanden am Termin V1, am Anfang und Ende des stationären Aufenthaltes statt. Die Patienten wurden entlassen, wenn möglichst beide Elternteile mindestens eine Notfallschulung absolviert und eine kurze Überprüfung der Inhalte bestanden hatten, sowie keine weiteren Fragen der Eltern / Familie hierzu mehr herrschten. Weitere Notfallschulungen fanden im Verlauf der ambulanten Steigerungen immer wieder statt und dienten mit fortschreitendem Wissen der Patienten und deren Eltern hauptsächlich zur Gedächtnisüberprüfung und der gleichzeitigen Überprüfung der Vollständigkeit der Notfallapotheke und der Aktualität der Dosierungsanleitung.

#### **2.2.4 Doppel blind Placebo kontrollierte Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss (DBPCFC)**

Von den 32 für die Studienteilnahme ausgewählten Patienten erschienen 27 zum Termin V1 und nahmen 25 an der 1. DBPCFC mit Erdnuss teil.

##### Hintergrund DBPCFC:

Bei der Diagnostik der NM-Allergie gibt es – abgesehen von der oralen Nahrungsmittelprovokation, keine einzelnen beweisenden Parameter, oder Parameter Kombinationen, wie zum Beispiel Laborparameter<sup>194,195</sup>. Ein stufenweises, individuelle Faktoren berücksichtigendes, diagnostisches Vorgehen im Rahmen der NM-Provokation ist sinnvoll.

Bei denjenigen Kindern, die nachweislich gegen EN sensibilisiert sind, d.h. bei denen sich spezifische Erdnussantikörper im Serum nachweisen lassen und/oder der SPT auf EN positiv ist, wird eine DBPCFC mit geblindeter EN und Placebo durchgeführt. Diese Methode dient zum definitiven Nachweis einer klinisch relevanten EN-Allergie und ist zur Zeit der Goldstandart in der Diagnostik einer Lebensmittelallergie. In Verbindung mit

einer ausführlichen Anamnese, einem positiven SPT, sowie einem pos. allergenspez. IgE, kann durch dieses Testverfahren unabhängig von subjektiv vom Patienten empfundenen Faktoren, die klinische Aktualität von vorhandenen Sensibilisierungen oder vermeintlich beobachteten allergischen Reaktionen gesichert werden<sup>196</sup>.

#### Voraussetzungen:

Die DBPCFC wurde durch uns mit Hilfe einer speziell an der Studie beteiligten Diätassistentin nach den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) durchgeführt. Wichtig war, dass alle begleitenden Therapien der Patienten so wenig wie irgend möglich verändert wurden, dass kein Infekt, oder sonstige, zusätzlich zur stationären Aufnahme, psychische/physische Belastungssituation vorlag und die bisherige, erdnussfreie Diät kontinuierlich und ohne Zwischenfälle fortgeführt worden war.

#### Durchführung:

Die Erdnuss DBPCFC fand, in einem eng überwachten Rahmen, stationär, in der unter anderem auf NM-Allergien und Nahrungsmittelprovokationen spezialisierten Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie/Immunologie Standort Campus Benjamin Franklin, statt. Aufgrund der zu erwartenden, potentiell bedrohlichen, allergischen Reaktionen, wie sie bei EN-Allergikern beschrieben sind, wurde sie bei uns stets mit liegendem intravenösem Zugang durchgeführt. Für alle Kinder lagen individuell fertig aufgezoogene Notfallmedikamente (Tabelle 7) bereit. Ein Reanimations- und Eingriffsraum befand sich auf demselben Flur, die maximale Entfernung zum Patientenzimmer betrug ca. 25 Meter. Die Studienpatienten wurden jeden Morgen vor Einnahme der EN-Dosen nach ihrem Wohlbefinden befragt, klinisch untersucht sowie die Funktionsfähigkeit des venösen Zugangs überprüft.

Alle Probanden erhielten an 2-3 aufeinander folgenden Tagen max. je sieben titrierte Gaben einer geblindeten Substanz. Die Blindung der EN erfolgte je nach Wahl des Patienten durch Kuh- oder Sojamilch bzw. Pudding mit Kakao oder Obstmus. Während des Placebo-Tags enthielten die sieben, halbstündlich verabreichten, Gaben nur das, zur Blindung gewählte Nahrungsmittel. Während des Verum-Tags erhielten die Probanden sieben titrierte Gaben von, in der Schale gerösteter und dann gemörserter, konventionell im Supermarkt erwerbbarer Erdnüsse, welche der Blindungssubstanz



untergemischt waren. Die verabreichte Menge wurde halbstündlich verdoppelt (0,03 g, 0,06 g, 0,13 g, 0,25 g, 0,5 g, 1 g, 2 g). Diese Erdnussmengen korrespondieren mit 0,0075 g bis 0,5 g Erdnuss Protein. Wenn die Erdnussgaben im Zuge der DBPCFC keine objektive allergische Reaktion verursachten, wurde eine Gesamtmenge von 4 g gemahlener, gerösteter Erdnuss (entspricht ca. der Gesamtdosis der titrierten Gaben und somit 1 g Erdnussprotein) an einem dritten Provokationstag offen als Einmalgabe verabreicht.

Die Erdnussprovokation wurde sofort abgebrochen, wenn es unter der Verumgabe innerhalb der 30 Minuten bis zur Gabe der nächsthöheren Dosis zu einer Sofortreaktion mit objektiven Symptomen (Urtikaria, Angioödem, Giemen, Dyspnoe, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, wiederholtes Erbrechen, Durchfall, Tachykardie und / oder Blutdruckabfall) oder innerhalb von 24 Stunden zu einer Spätreaktion im Sinne einer Verschlechterung des Hautbildes kam. Ein weiterer Grund zum Abbruch der Nahrungsmittelprovokation war das Erreichen der Höchstdosis.

Die Einteilung des Schweregrades der allergischen Reaktionen fand nach der Klassifikation von Hugh A. Sampson<sup>5</sup> mit den Schweregraden 1 (leichte, bzw. lokale Form)–5 (Vollbild mit respiratorischem oder kardialem Arrest und Bewusstseinsverlust) statt (Tabelle 2 / Kapitel Anaphylaxie) .

Medikament	Gabe	Dosierung
<b>Clemastin fumarat</b> (®Tavegil)	i.v.	<25 kg: 0.5 mg 25-50 kg: 1 mg >50 kg: 2 mg
<b>Prednisolon</b> (®Solu-Decortin)	i.v.	5 mg/kg KG
<b>Adrenalin</b> (®Suprarenin)	i.v.	0,01 mg/kg KG (Verabreichung nur durch geschulte Ärzte unter Monitorüberwachung, falls die i.m. Injektion nicht möglich sein sollte)
<b>Adrenalin</b> (®Suprarenin)	i.m.	0,01 mg/kg KG
<b>NaCl 0.9 %</b>	i.v.	20 ml/kg KG über 10 min
<b>Salbutamol</b> $\beta_2$ - Sympathomimetikum	Inhalation	

Tabelle 7: Notfallmedikamente, welche im Rahmen der Erdnuss OIT Studie Anwendung fanden, bzw. bereit lagen.

Im Falle einer allergischen Reaktion auf EN lagen die in Tabelle 7 aufgeführten Medikamente bereit. Kamen Antihistaminika und/oder Kortison zum Einsatz, wurde am Folgetag die Nahrungsmittelprovokation bzw. die Dosissteigerung pausiert.

Die DBPCFC wurde als positiv gewertet wenn es innerhalb der ersten 2 Stunden zu einer objektiven Sofortreaktion oder innerhalb von 24 Stunden zu einer Spätreaktion im Sinne einer Verschlechterung des Hautbildes kam und gleichzeitig die Placebogaben ohne allergische Reaktionen vertragen wurden.

### **2.2.5 SCORAD**

Der Hautstatus jedes einzelnen Probanden wurde zu mehreren Zeitpunkten während der Studie mittels des SCORAD - Score erhoben. Wichtig war uns vor allem der Vergleich der Werte vor und nach der Erdnuss OIT.

Zur Erhebung des SCORAD Wertes werden die Lokalisation und der Umfang der betroffenen Hautareale (A), die Stärke/Ausprägung der Hauteffloreszenzen (B), subjektiv empfundene Symptome wie Juckreiz und Schlafstörungen (C) je nach deren Ausprägung berücksichtigt und durch Anwendung einer mathematischen Formel:  $A/5 + 7 \times B/2 + C = \text{SCORAD}$  der SCORAD-Index berechnet. Die aktuelle Intensität der atopischen Dermatitis wird dann in einem Zahlenwert angegeben. Ermittelte Werte bis 25 sprechen für eine milde AD, Werte von 26-50 für eine moderate AD und Werte > 50 für eine starke Ausprägung der atopischen Dermatitis. Der errechnete Wert hilft die Haut bei der nächsten Visite objektiver mit dem Hautbild der vorhergegangenen Visite zu vergleichen und gleichzeitig eine, evtl. durch das Allergen bedingte, Spätreaktion im Sinne einer Hautverschlechterung festzustellen.

### **2.2.6 Haut-Prick-Test (skin prick test = SPT)**

Der Haut Prick Test ist ein standardisiertes Testverfahren zum Nachweis spezifischer IgE - Antikörper in der Haut und somit zur Diagnostik einer Allergie vom Soforttyp (Typ I nach Gell und Coombs, siehe auch im Kapitel Allergie).

Durch den Allergenkontakt mit der Haut kommt es über eine immunologische Reaktion zur Ausschüttung von Histamin, Heparin und Tryptase. Direkter Effekt des Histamins ist eine Kapillarerweiterung mit Austritt von Serum in den Extravasalraum. Dies führt zur Quaddelbildung und einem ebenfalls von Histamin verursachten Juckreiz.

Der Haut-Prick-Test gehört zu den etablierten Standardverfahren in der Allergiediagnostik<sup>197</sup>. Er besitzt einen hohen negativen prädiktiven Vorhersagewert bezüglich NM-Allergien. Der positive prädiktive Wert, welcher voraussagt ob ein getesteter Patient an einer NM-Allergie leidet, oder prädisponiert ist sie eventuell im Verlauf zu entwickeln, ist jedoch gering<sup>198</sup>.

Durchführung des Haut Prick Testes:

Die in Tabelle 8 aufgeführten Substanzen wurden im Abstand von einigen Zentimetern auf die volare Seite des Unterarmes getropft. Jeder Tropfen wurde vorher gekennzeichnet und anschließend mit je einer Prick Lanzette (Firma ALK) intraepidermal appliziert. Nach der Applikation in die Dermis wurden die Tropfen abgetupft. Die Erdnuss wurde prick to prick appliziert, d.h. zuerst wurde mit der Lanzette in die EN gestochen, um das Allergen aufzunehmen und es dann in die Dermis des volaren Unterarmes zu applizieren. Nach 15 Minuten wurden die Größe der entstandenen Quaddeln gemessen und berechnet, indem der Längs- und der Querdurchmesser multipliziert wurden. Eine Reaktion auf das Allergen wurde als positiv gewertet, wenn folgende Bedingungen zutrafen:

1. Negativkontrolle maximal 1 mm Durchmesser
2. Histamin (Positivkontrolle)  $\geq$  3 mm Durchmesser
3. Allergen  $\geq$  3 mm Durchmesser bzw. min 2/3 der Größe der Positivkontrolle

Eine orale Antihistaminika Therapie musste 72 Stunden, eine systemische Kortisontherapie musste je nach Dauer und Dosis 3 Tage bis 3 Wochen vor Testbeginn, abgesetzt werden, da diese ansonsten das Ergebnis verfälschen würden (siehe AWMF Leitlinie; Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie).

Der SPT wurde bei allen Studienteilnehmern zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (V0), sowie den Zeitpunkten V1, V11 und V12 durchgeführt. Keiner der Studienteilnehmer verweigerte die Allergiediagnostik mittels SPT.

	<b>Allergen</b>	<b>Firma</b>
<b>1</b>	Negativ-Kontrolle: Natriumchlorid-Lösung	ALK-Albello, Wedel, Deutschland
<b>2</b>	Positiv-Kontrolle: Histamin	ALK-Albello, Wedel, Deutschland
<b>3</b>	Erdnuss	Virginia Erdnuss; geröstet von Rossmann.

Tabelle 8: Im Rahmen der Studie verwendeten Produkte

### **2.2.7 Blutuntersuchungen**

Alle Studienteilnehmer bzw. deren Eltern stimmten, laut Studienprotokoll, mit ihrer Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Erdnuss OIT Studie, einer venösen Blutentnahme von jeweils insgesamt 26 ml Blut, zu vier verschiedenen Zeitpunkten des Studienprotokolls (V0, V1, V11 und V12) zu.

#### **2.2.7.1 Serologische Untersuchungen/gesamt IgE, allergenspezifisches IgE, IgG<sub>4</sub>**

Das Serum wurde im Allergielabor Professor Wahn mit Hilfe des Phadia CAP-Systems, bei welchem es sich um ein Fluoro-Enzym-Immuno-Assay (FEIA) handelt (Thermo Fisher Scientific Inc., durch Phadia Diagnostiks, Uppsala Schweden), laut der Herstelleranweisung untersucht. Gemessen wurden das gesamt IgE, das Erdnusspezifische IgE sowie weitere Vergleichssubstanzen und IgG<sub>4</sub>. Dies ist jedoch Teil einer anderen Arbeit.

### **2.3 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS (SPSS 16-20.0 für Windows, SPSS Inc, Chicago, USA) sowie mit Graphpad Prism 5-6 (San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Daten wurden als Mediane mit Spannbreiten angezeigt.

Um die Ergebnisse vor und nach unserer Intervention durch EN-Gaben zu vergleichen wurden gepaarte Daten von fortlaufenden Parametern, wie zum Beispiel das gemessene gesamt IgE, das spezifische IgE, die Reaktionsdosen der DBPCFC, der SPT, das IgG<sub>4</sub> etc. benutzt. Aufgrund der Annahme, dass unsere erhobenen Daten nicht nach Gauss verteilt sind, nutzten wir den Wilcoxon matched pairs Test sowie den Paired t-Test um die Daten vor-, während- und nach der Intervention zu vergleichen. Um die Abhängigkeit der Korrelation zweier Parameter miteinander zu untersuchen (z.B. um die Korrelation zwischen dem Erdnuss spezifischen IgE und der maximal tolerierten EN-Dosis bei der DBPCFC oder der Rush OIT) berechneten wir den Spearman Korrelationskoeffizienten. Um die Patientensicherheit unter der Rush OIT mit der Patientensicherheit unter der Langzeitsteigerung zu vergleichen, dokumentierten wir alle stattgehabten allergischen Nebenwirkungen der Therapie unter beiden Protokollen und berechneten die Zahl der allergischen Reaktionen/verabreichte Erdnuss Gaben für jeden Patienten. Die stattgehabten allergischen Reaktionen schlüsselten wir weiter auf

und berechneten ebenfalls die organspezifischen allergischen Reaktionen/verabreichter Erdnusssdosis für jeden einzelnen Patienten. Waren bei einer allergischen Reaktion mehrere Organsysteme betroffen wurde jedes einzeln gezählt und ausgewertet, das heißt, dass bei einer einzigen allergischen Nebenwirkung z.B. drei Organsysteme einzeln gewertet werden konnten. Die so ermittelten Nebenwirkungen pro Erdnussgabe des Rush Protokolls und der Langzeit Steigerung wurden mit Hilfe des Wilcoxon-matched-pairs Tests miteinander verglichen.

Ein ermittelter zweiseitiger P-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

## **2.4 Rush – OIT Protokoll**

Die Rush Steigerungen fanden, wie auch die DBPCFC, eng überwacht in einem stationären Setting, in der, unter anderem auf Nahrungsmittelallergien und Nahrungsmittelprovokationen spezialisierten Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie/Immunologie, mit liegendem intravenösen Dauerkatheter und täglich frisch aufgezogener Notfallmedikation, statt. Die Studienpatienten wurden auch hier jeden Morgen vor Beginn der Erdnussgaben nach ihrem Wohlbefinden befragt, klinisch untersucht sowie der venöse Zugang überprüft.

Nach einer positiven DBPCFC auf EN wurde am Folgetag mit der EN Rush OIT begonnen. Wie auch während der Nahrungsmittelprovokation wurde die jeweilige EN-Dosis ‚geblindet‘, die Basis für die Blindung der EN konnte nun jedoch vom jeweiligen Patienten selbst gewählt werden, da offiziell keine Blindung der EN mehr stattfinden musste und diese nun aus rein psychologischen und geschmacklichen Gesichtspunkten geschah.

Die EN Rush OIT wurde aus Sicherheitsgründen mit etwa einem Hundertstel der DBPCFC-Reaktionsdosis gestartet. Die gerösteten Erdnüsse wurden vom Studienpersonal eigenhändig gemörsert und mit einer Feinwaage in die individuell notwendigen Dosen aufgeteilt. Diese abgewogenen, individuellen EN-Dosen wurden von der herstellenden Person direkt abgepackt und genauestens beschriftet (Dosis, Herstellungsdatum und Patientename). Verabreicht wurden täglich zwei bis vier Dosen gerösteter und gemahlener EN (siehe Tabelle 9). Bei Kindern mit einer OIT Startdosis >

6 mg EN wurden die Gaben jeweils verdoppelt bis die Maximaldosis erreicht wurde. Bei hoch reaktiven Probanden, bei denen die OIT Startdosis unter 6 mg lag, wurden die einzelnen EN-Gaben bis zum Erreichen von 80 mg jeweils verdoppelt, vom Erreichen von 80 mg an fanden aus Sicherheitsgründen nur noch kleinere Steigerungen von ca. 20 % der jeweils zuletzt verabreichten EN-Dosis statt.

Traten im Rahmen der Rush OIT Nebenwirkungen unter einer bestimmten EN-Dosis auf, so wurde diese Dosis repetitiv gegeben, bzw. wurde je nach Schwere der allergischen Nebenwirkung und nach Einschätzung des Studienarztes, die Erdnussmenge um ein bis zwei Stufen im Steigerungsschema reduziert und dann von der reduzierten Dosis ausgehend entsprechend dem Protokoll erneut gesteigert (Tabelle 9). Kamen Antihistaminika und/oder Kortison zum Einsatz, wurde am nächsten Tag die Steigerung unterbrochen und die Kinder erhielten lediglich eine Erhaltungsdosis.

Das Ziel der Rush OIT war das Erreichen einer Mindesterhaltungsdosis von 500 mg gemörserter, gerösteter EN, was ungefähr einem Erdnusskern entspricht (= 125 mg EN Protein) bzw. bei Patienten, die im Rahmen der DBPCFC die Höchstdosis von 500 mg gemörserter, gerösteter EN, nicht jedoch die Kumulativdosis vertragen haben die Verdopplung der DBPCFC Reaktionsdosis, d.h. eine Erhaltungsdosis von 1000 mg gerösteter EN. Mit der erreichten Ziel-Erhaltungsdosis von min. 500 mg bzw. 1000 mg gemörserter, gerösteter EN wurden die Kinder in die geplante achtwöchige Erhaltungsphase entlassen. Während dieser Erhaltungsphase sollten die Kinder täglich dieselbe Menge EN einnehmen. Die oben genannten, vom Studienpersonal individuell hergestellten EN-Dosen wurden hierzu wöchentlich frisch an den jeweiligen Patienten verschickt und von deren Eltern gekühlt aufbewahrt.

Da die oben genannte Zieldosis nur in vier Fällen erreicht werden konnte, schlossen wir das LZ-OIT Protokoll mit weiteren, ambulanten Steigerungen, welche in 14 tägigen Intervallen durchgeführt wurden, direkt an das Rush-OIT-Protokoll an (siehe Kapitel Langzeit-OIT). Die Probanden verließen die Klinik spätestens am siebten Steigerungstag mit einer individuellen Erhaltungsdosis, welche sie für mindestens 14 Tage täglich einnehmen sollten um dann einen erneuten tagesklinisch stattfindenden Steigerungsversuch zu unternehmen.

Tag	Zeit	Erdnuss (g)	Erdnussprotein (g)	
1. Tag, 1. Dosis		0,0032	0,0008	
1. Tag, 2. Dosis		0,006	0,0015	
1. Tag, 3. Dosis		0,012	0,0030	Kumulativedosis 21,2 mg
2. Tag, 1. Dosis		0,024	0,0060	
2. Tag, 2. Dosis		0,048	0,0120	
2. Tag, 3. Dosis		0,08	0,0200	Kumulativedosis 152 mg
3. Tag, 1. Dosis		0,10	0,0250	
3. Tag, 2. Dosis		0,12	0,0300	
3. Tag, 3. Dosis		0,14	0,0350	Kumulativedosis 360 mg
4. Tag, 1. Dosis		0,16	0,0400	
4. Tag, 2. Dosis		0,19	0,0475	
4. Tag, 3. Dosis		0,24	0,0600	Kumulativedosis 590 mg
5. Tag, 1. Dosis		0,26	0,0650	
5. Tag, 2. Dosis		0,29	0,0725	
5. Tag, 3. Dosis		0,35	0,0875	Kumulativedosis 900 mg
6. Tag, 1. Dosis		0,42	0,1050	
6. Tag, 2. Dosis		0,50	0,1250	Kumulativedosis 920 mg

**Tabelle 9:** Steigerungsbeispiel Erdnuss Rush OIT.

Beispiel einer individuellen stationären Steigerung nach dem Rush–OIT Protokoll. In diesem Fall hat der Proband bei der 1. DBPCFC bei einer EN Dosis von 250 mg allergisch reagiert. Der nächste, einem Hundertstel von 250 mg entsprechende Wert, welcher im Steigerungsprotokoll vorgesehen ist, ist in diesem Fall 3,2 mg EN, womit die stationäre EN Rush OIT begonnen wird. Das Ziel in diesem Fall ist das Erreichen von 500 mg EN.

## 2.5 Langzeit-OIT Protokoll / Tagesklinische Steigerungen

Das Ziel unserer Studie war das Erreichen von einer minimalen Erdnusserhaltungsdosis von 500 mg (1 Erdnusskern = 125 mg reines EN-Protein) bei allen unseren Studienpatienten. Probanden die nach abgeschlossener Rush OIT 500 mg EN vertrugen, konnten die ambulante Steigerungsphase überspringen, bzw. konnten dem ursprünglichen Studienprotokoll weiter folgen und direkt in die achtwöchige Erhaltungsphase starten.

Die Probanden, bei denen die Mindestdosis von 500 mg bzw. 1000 mg Erdnuss im Rahmen der Rush-OIT nicht erreicht werden konnte, wurden mit ihrer individuell erreichten und tolerierten Höchstdosis, als vorläufige Erhaltungs-dosis, zur täglichen Einnahme entlassen und stellten sich im Abstand von zwei bis vier Wochen tagesklinisch in unserer Allergieambulanz zur ambulanten Dosissteigerung vor. Die

ambulanten Dosissteigerungen hatten ebenfalls das Erreichen von mindestens 500 mg EN zum Ziel. Patienten mit keinen oder nur wenigen Nebenwirkungen wurden bis zu einer Dosis von maximal 2 g gesteigert.

Die ambulanten Dosissteigerungen erfolgten zunächst dem Rush Steigerungsschema (Tabelle 9) folgend, mit ein bis drei Dosissteigerungen pro Steigerungstag, bis eine Menge von 500 mg EN erreicht und vertragen wurde. Im Studienverlauf erwies sich dieses Schema, aufgrund der extrem langsamen Steigerung, als nicht praktikabel. Fortan wurde die Dosis pro Steigerungstermin um jeweils 20 % der aktuellen Erhaltungsdosis erhöht und als Einmalgabe verabreicht. Traten wiederholt Nebenwirkungen auf, wurden die Erdnussdosen nur um jeweils 10 % der vorangegangenen Erhaltungsdosis erhöht. Nach jedem erfolgreichen Steigerungstermin wurden die Patienten mit der jeweils neu erreichten und tolerierten Dosis, als neue Erhaltungsdosis zur täglichen Einnahme, nach Hause entlassen.

Nach Erreichen der 500 mg bis maximal 2000 mg und nach achtwöchiger kompletter Nebenwirkungsfreiheit bei täglicher Einnahme der Erhaltungsdosis, welche der Etablierung der Toleranz dienen sollte, stellten sich die Kinder erneut ambulant in unserer Klinik vor (V11). Es wurden die geplante Blutentnahme und der SPT sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt. In den nächsten zwei Wochen hielten die Patienten abermals eine strikte erdnussfreie Diät und kamen dann ambulant für 2-3 Tage (V12) in die Tagesklinik der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt für Pneumologie und Immunologie. Erneut fanden eine klinische Untersuchung, Blutentnahme und SPT sowie die 2. DBPCFC statt. Diese 2. DBPCFC diente zur Überprüfung des Fortbestehens der entwickelten Toleranz über einen längeren Zeitraum (2 Wochen) ohne Erdnusseinnahme. (siehe Studienprotokoll der Erdnuss Langzeit OIT siehe Abbildung 4 im Kapitel Studienprotokoll/Studiendesign).

Im Falle einer akuten bakteriellen oder viralen Infektion während der Steigerungs- oder der Erhaltungsphase wurde die Erhaltungsdosis für 4-5 Tage um 50 % und weitere 2-3 Tage um 25 % reduziert, bevor die vorher vertragene Dosis erneut eingenommen werden konnte. Dasselbe Protokoll wurde bei akzidentellem Allergen Kontakt (z.B. Tierhaare, wenn der Patient hierauf allergisch reagierte) oder bei entsprechender Sensibilisierung während der Pollensaison (hier über die gesamte Saison) durchgeführt.



Die Patienten erhielten während der gesamten Studiendauer ihre individuellen Erdnussdosen sowie verschiedene Dosiermöglichkeiten, falls eine rasche Dosisanpassung notwendig werden sollte, wöchentlich vom Studienpersonal frisch zubereitet, abgewogen und genauestens beschriftet, per Post zugesandt. Außerhalb der im Rahmen der Studie verabreichten Erdnussgaben hielten alle Patienten während des gesamten Studienzeitraums weiterhin eine strikte erdnussfreie Diät ein.

Während der laufenden ambulanten OIT Steigerungsphase, wie auch während der Erhaltungsphase, hielten wir mindestens einmal wöchentlich telefonische Rücksprache mit den Eltern um über das Wohlbefinden der Patienten Auskunft zu erhalten und evtl. bestehende Fragen zu klären. Diese Telefonate entsprachen den ursprünglichen Terminen V2-V10. Bei akuten allergischen Reaktionen oder Fragen konnten die Eltern jederzeit einen ärztlichen Studienmitarbeiter konsultieren.

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1 Klinische Patientendaten vor Beginn der OIT mit Erdnuss im Rahmen der ersten zwei stationären Vorstellungstermine V0 und V1**

Das mediane Alter der 23, in unsere Studie aufgenommen, Patienten betrug 5,6 Jahre (Spannweite 3,18–14,29 Jahre). 70 % (16/23) der Probanden waren männlich.

Insgesamt 91 % der Patienten litten an weiteren atopischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale bzw. pulmonaler Hypersensitivität, atopischer Dermatitis, saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis, oder weiteren (Nahrungsmittel-) Allergien. Bei 83 % waren Mehrfachsensibilisierungen auf weitere NM- oder Inhalationsallergene in Form von spez. IgE nachweisbar. Bei 73 % der Studienpatienten waren Sensibilisierungen auf mindestens ein weiteres NM vorhanden. Insgesamt waren 65 % der eingeschlossenen Patienten an einem, unter topischer Medikation stabil eingestelltem, Asthma bronchiale erkrankt. Eine atopische Dermatitis war bei 70 % der Studienpatienten zu finden und eine saisonale allergische Rhinokonjunktivitis bei 35 % der eingeschlossenen Erdnussallergiker. Nur 2 Patienten hatten keine zusätzlichen Erkrankungen des atopischen Formenkreises.

Das mediane Erdnuss-spezifische IgE der 23 Probanden beim Vorstellungstermin V1 lag bei 95,6 kU/L (Spannweite: 2,97 kU/L-2071 kU/L), der Median des Gesamt-IgE bei 524 kU/L, Spannweite: 34 kU/L-2492 kU/L (der detaillierte Verlauf des erdnusspezifischen- wie auch des gesamt IgE ist Bestandteil einer anderen Arbeit und wird daher hier nicht weiter erläutert). Die mediane Quaddelgröße nach dem EN-SPT beim Vorstellungstermin V0/1 betrug 9 mm (Spannweite 2,5-12,5 mm). Der mediane SCORAD lag beim Vorstellungstermin V0/1 bei 0 Punkten (Spannweite 0-29 Punkte).

Anamnestisch berichteten 87 % der eingeschlossenen Patienten über mindestens eine, im Median drei, vorangegangene allergische- beziehungsweise anaphylaktische Reaktion auf Erdnuss. Diese reichte von kutanen Lokalreaktionen bis hin zu Blutdruckabfall und Somnolenz. Die Einteilung des Schweregrades dieser vorangegangenen Reaktionen fand nach der Klassifikation von Hugh A. Sampson mit den Schweregraden 1-5 (leichte, bzw. lokale Form–Vollbild mit respiratorischem oder kardialem Arrest und Bewusstseinsverlust) statt (siehe Kap. Anaphylaxie). Der Schweregrad der, vor Einschluss in die Studie stattgehabten Reaktionen, reichte von 1

bis 4, der Median betrug 4. Das am häufigsten betroffene Organsystem waren die Luftwege mit einer bronchiopulmonalen Obstruktion.

### **3.2 Doppelt-Blinde-Placebo-Kontrollierte-Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss**

27 Patienten erschienen zum geplanten stationären Aufenthalt (V1), 25 nahmen an der DBPCFC mit Erdnuss teil, welche bei 23 der Patienten positiv ausfiel. Die maximal tolerierte Erdnussmenge dieser 23 Patienten lag bei der DBPCFC im Median bei 0,13 g Erdnuss (Spannweite: 0,015-1 g EN), während die Reaktionsdosis bei der nächsten Dosierungsstufe lag und somit bei einem Median von 0,25 g Erdnuss (Spannweite: 0,03 g–2 g EN).

Die, durch die Erdnussprovokation hervorgerufenen, allergischen Reaktionen waren individuell unterschiedlich und nicht direkt Dosisabhängig. Sie reichten von einem einfachen oralen Allergiesyndrom, welches in 30 % der Fälle vorhanden war, über pulmonale Symptome bei 48 %, bzw. pulmonale Obstruktion, welche bei 35 % der Patienten vorhanden war. Gastrointestinale Beschwerden traten bei 87 % der Probanden auf und Fälle von Erythrodermie bei 22 % der Patienten.

Die Einteilung des Schweregrades der Reaktionen erfolgte wiederum nach der Klassifikation von Hugh A. Sampson (siehe unter Kap. Anaphylaxie Tabelle 2) mit den Schweregraden 1-5. Die Reaktionsschwere während unserer primären Nahrungsmittelprovokation reichte von 1-4, der Median betrug 3. Der Schweregrad 1 war bei 4 %, Schweregrad 2 bei 30 %, Schweregrad 3 bei 26 % und Schweregrad 4 bei 39 % der allergischen Reaktionen nachweisbar.

### **3.3 Klinische Ergebnisse der Oralen Immuntherapie - Rush Steigerung**

Von den 23, in die Studie aufgenommenen, Patienten konnten 22 das ‚Rush-Protokoll‘ beenden. Ein Patient wollte aufgrund einer, durch die initiale DBPCFC hervorgerufenen, allergischen Reaktion und daraus resultierender Angst vor weiteren Reaktionen die Studie am Anfang der Rush Steigerungsphase nicht weiterführen. Alle weiteren 22 Patienten nahmen an der oralen Immuntherapie, dem Rush-Protokoll folgend, teil. Das

Rush-Protokoll schrieb eine einwöchige Steigerungsphase vor (siehe Abbildung 3 in Material und Methoden). Variationen in der Steigerungszeit ergaben sich zwischen den einzelnen Patienten hauptsächlich aufgrund der elterlichen Compliance bezüglich des Krankenhausaufenthalts. Der Steigerungszeitraum betrug zwischen 4 und 7 Tagen. Die teilnehmenden Patienten erhielten in dieser Zeit im Median 14 Erdnussportionen (9-21 Portionen) serviert.

Bei einem Großteil der Probanden blieb die tolerierte EN Menge während der, dem Rush-Protokoll folgenden, oralen Immuntherapie ähnlich der maximal tolerierten EN Menge während der DBPCFC (Tabelle 10). Der Median der maximal tolerierten EN Menge während der DBPCFC lag bei 0,13 g maximal tolerierter EN (Bereich 0,015 - 1 g gerösteter EN). Während der Rush-Immuntherapie lag die, im Median tolerierte, EN Menge bei 0,15 g gerösteter EN (Bereich von 0,024 - 3 g EN).

Als Nebenwirkungen wurden wie auch bei der DBPCFC nur objektive Reaktionen gewertet.

Objektive Reaktionen traten bei 7,9 % der EN Gaben (25 von 317 Gaben) der Rush - OIT auf. Sie beinhalteten gastrointestinale Symptome, wie Erbrechen und starke abdominelle Krämpfe bei 57 % -, generalisierte kutane Symptome bei 35 % -, allgemeine pulmonale Symptome bei 26% - und pulmonale Obstruktion bei 22 % der Patienten. Eine Erythrodermie bzw. eine allergische Rhinokonjunktivitis traten jeweils bei 4 % der Patienten auf.

Nur einer der Studienpatienten (4 %) zeigte im Rahmen der ersten allergischen Nebenwirkung während der Rush Steigerung dieselbe Reaktionsweise wie bei der vorangegangenen DBPCFC. 5 Patienten (22 %) zeigten im Vergleich zur DBPCFC ähnliche allergische Reaktionsweisen. 12 (52 %) der Studienpatienten hatten komplett andere allergische Nebenwirkungen bei der DBPCFC und der Rush-OIT. Ein Patient hat die Studie nach der ersten Nebenwirkung unter der Rush-OIT abgebrochen.

Bei der zweiten allergischen Reaktion im Rahmen der Rush-OIT zeigte wiederum nur einer der Patienten dieselbe allergische Nebenwirkung wie bei der DBPCFC. 10 der Probanden boten eine komplett andersartige Reaktion und 11 Patienten bekamen keine zweite allergische Reaktion auf Erdnuss unter der Rush-OIT. Vergleicht man die beiden allergischen Reaktionen während der Rush-OIT miteinander zeigt sich, dass selbst hier

7 der 11 überhaupt zum zweiten Mal reagierenden Patienten unterschiedliche Reaktionen zur vorhergegangenen aufwiesen.

Nicht alle Patienten zeigten im Rahmen der Rush Steigerung eine allergische Reaktion. Insgesamt 4 der Patienten (= 17 %) zeigten keine allergische Reaktion im Rahmen des Rush-Steigerungsprotokolls und konnten die Studie direkt mit der Erhaltungsphase fortsetzen.

**Tabelle 10:** nach Blümchen et al. 2010: Vergleich der max. tolerierten Erdnussdosis vor OIT (1. DBPCFC), nach Rush OIT und nach der Langzeit OIT (2. DBPCFC nach 2 Wochen Erdnusskarenz)<sup>193</sup>

Patienten Nummer	Maximal tolerierte Erdnussdosis 1. DBPCFC (g)	Erdnuss Startdosis Rush OIT (g)	Tolerierte Erdnussdosis nach Rush OIT (g)	Erhaltungsdosis nach Langzeit OIT (g)*	Maximal tolerierte Erdnussdosis 2. DBPCFC (g)°	Dauer Steigerungsphase Langzeit Therapie (Tage)
4	0,13	0,0032	0,16	1,0	0,5	81
10	0,13	0,0032	0,08	0,5	0,25	334
7	0,5	0,012	0,16	0,5	1,0	158
12	0,25	0,006	0,9	1,0	1,0	47
14	0,06	0,0016	0,03	0,5	1,0	314
16	0,13	0,0032	0,14	0,5	1,0	251
21	1,0	0,024	3,0	2,0	2,0	88
23	0,25	0,006	0,4	1,0	4,0	230
25	0,015	0,0004	0,14	0,5	1,0	154
28	0,5	0,012	1,2	1,0	4,0	134
30	1,0	0,024	1,0	1,0	4,0	0
24	0,13	0,0032	0,05	0,5	1,0	389
22	0,25	0,006	0,4	0,5	0,5	476
18	0,06	0,0016	0,04	0,5	0,25	560
8	0,13	0,0032	0,16	Abbruch	Abbruch	Abbruch
9	0,13	0,0032	0,024	Abbruch^	Abbruch^	Abbruch^
13	0,13	0,0032	0,12	Abbruch	Abbruch	Abbruch
15	0,03	0,0008	0,04	Abbruch^	Abbruch^	Abbruch^
19	0,5	0,012	1,0	Abbruch	Abbruch	Abbruch
20	0,13	0,0032	0,18	Abbruch^	Abbruch^	Abbruch^
29	0,25	0,006	0,12	Abbruch^	Abbruch^	Abbruch^

\*Täglich eingenommene Erdnussdosis während der Erhalt Therapie

°Maximal tolerierte Erdnussdosis bei der finalen (2.) DBPCFC (nach Langzeit OIT und 2 Wochen Erdnusskarenz vor Provokation)

^Abbruch aufgrund von pulmonalen Nebenwirkungen (Asthma bronchiale)

Die mediane Stärke der allergischen Reaktion (nach Sampson 2003<sup>5</sup>) war bei der doppelt blinden Nahrungsmittelprovokation bei allen 23 Patienten im Median Grad 3. Im Rahmen der Rush Steigerung lag der Schweregrad der allergischen Reaktion bei den

ersten beiden Reaktionen im Median bei 2, während er bei der dritten und vierten Reaktion im Median bei 1 lag. Es ließ sich kein Unterschied im Schweregrad der allergischen Nebenwirkungen zwischen den 14 Patienten, die die Studie später erfolgreich beenden und den späteren Studienabbrechern feststellen.

Insgesamt 17 der eingeschlossenen 22 Patienten konnten das Ziel nach abgeschlossener Rush-OIT 500 mg Erdnuss zu tolerieren nicht erreichen (Tabelle 10). Diese 17 Patienten wurden mit ihrer jeweils nach Rush-OIT tolerierten EN Dosis zur täglichen Einnahme in die LZ Steigerungsphase entlassen. Die Entlass Dosis lag bei diesen Patienten zwischen 24 mg und 400 mg Erdnuss (Tabelle 10). Zum Ende der Rush-OIT erreichten 5 Patienten das Ziel von mindestens 500 mg nebenwirkungsfrei tolerierter Erdnuss. Die im Median tolerierte EN Dosis bei ihnen lag bei 1 g (Spannweite 0,9 - 3 g). Es zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Höhe der von den Patienten erreichten tolerierten EN Menge und dem erdnusspezifischen IgE der Patienten. Die Gruppe, die das Ziel 500 mg EN zu tolerieren erreicht hat, hatte mit einem Median von 9,1 kU/L (Spannweite 2,97 - 27 kU/L) ein deutlich geringeres EN spez. IgE, als diejenigen Patienten mit keiner erfolgreichen EN - Rush – jedoch erfolgreicher EN – LZ – OIT. Hier lag das mediane EN spez. IgE bei 253 kU/L (Spannweite 14,3-2071 kU/L;  $p < 0,05$ , t-Test) (Abbildung 6 a). Nur einer (20 %) der fünf erfolgreichen Rush-OIT Patienten hatte ein vorbestehendes Asthma bronchiale. Es ergibt sich jedoch keine signifikante Garantie aus der Kombination eines EN spez. IgE  $< 27\text{kU/L}$  und fehlendem Asthma, die Rush-OIT erfolgreich abschließen zu können.

Außerdem fand sich ein Zusammenhang zwischen der maximal tolerierten EN Dosis im Rahmen der DBPCFC und der Wahrscheinlichkeit die EN-Rush-OIT erfolgreich abzuschließen wie aus Tabelle 10 und Abbildung 6 b ersichtlich ist. Der p – Wert beim Vergleich der maximal tolerierten EN Dosis der 1. DBPCFC und Rush-OIT Entlassungsdosis beträgt  $< 0,0001$ .

Abbildung 6 a: Inverse Korrelation des erdnusspezifischen IgE (kU/L) und der nach EN-Rush-OIT tolerierten Erdnussdosis (g) der 14 Rush- bzw. LZ-OIT erfolgreichen Patienten<sup>193</sup>. (Teilweise schon von Blümchen et al 2010 veröffentlicht).

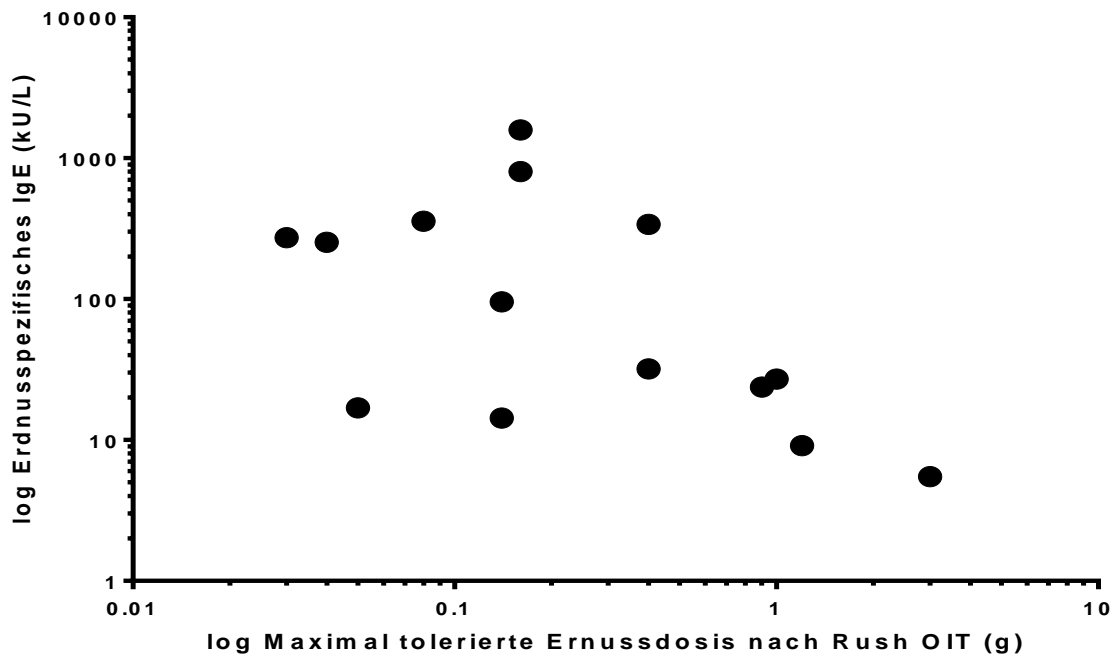
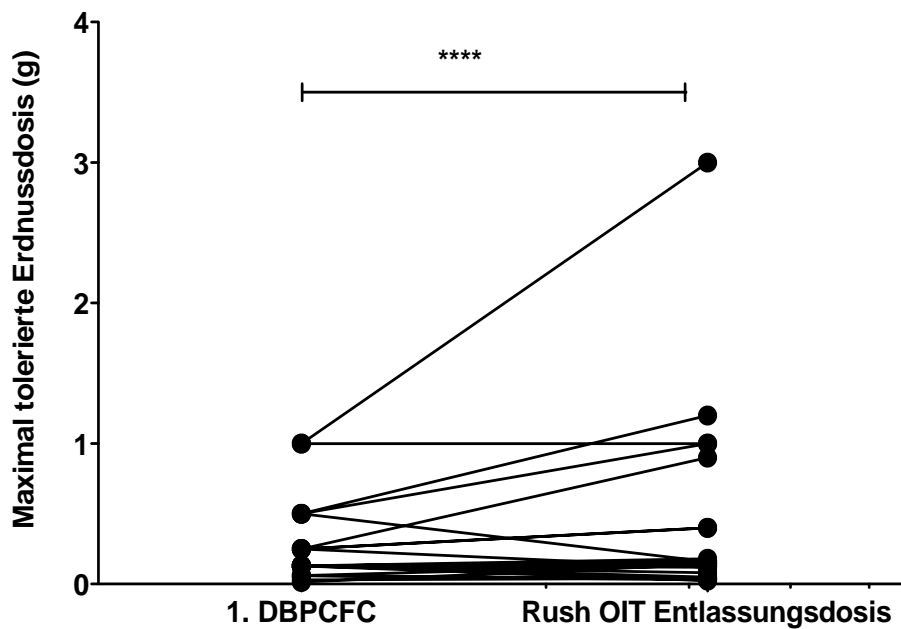


Abbildung 6 b: Vergleich der maximal tolerierten Erdnussdosis 1. DBPCFC und Rush OIT Entlassungsdosis<sup>193</sup>. (Teilweise schon von Blümchen et al 2010 veröffentlicht).



\*\*\*\*  $p < 0,0001$

### **3.4 Klinische Ergebnisse der Oralen Immuntherapie - Langzeit Steigerung**

Von den Initialen 23 Studienteilnehmern schied ein Proband während der Rush Therapie, aus Angst vor allergischen Reaktionen, vorzeitig aus der Studie aus. Von den 22 verbleibenden Patienten konnten am Ende insgesamt 14 die zum Ziel gesetzte Mindestdosis von 500 mg täglicher Erdnusseinnahme erreichen. Diese Dosis erreichten sie entweder direkt nach Beendigung des ‚Rush-Protokolls‘ oder über die Langzeit-Steigerungsphase (Tabelle 10).

Bei sieben Patienten musste die Orale Immuntherapie während der Langzeit-Steigerung abgebrochen werden. Der Grund hierfür war bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion, welche einen Krankenhausaufenthalt notwendig machte und während welcher die täglichen Erdnussgaben beendet werden mussten. Ein Studienabbruch fand aufgrund einer ausgeprägten Aversion gegen den Geschmack von Erdnuss bei unserem jüngsten Studienteilnehmer (3,18 Jahre) statt. In seinem Falle konnte die regelmäßige Aufnahme einer bestimmten Allergenmenge aufgrund Verweigerung und Ausspucken nicht sicher gewährleistet werden, was aus Sicherheitsgründen zu einem Studienausschluss führte. Ein Patient nahm wiederholt tagesklinische Termine zur Kontrolle und gegebenenfalls Steigerung nicht wahr und musste ebenfalls aus Sicherheitsgründen aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei vier weiteren Patienten wurde von studienärztlicher Seite aufgrund wiederholter allergischer Reaktionen, welche während der ambulanten Steigerungen wie auch zuhause bei Einnahme der täglichen Erhaltungsdosis wiederholt auftraten, aus Sicherheitsgründen die Studienteilnahme beendet. Jeder dieser vier ausgeschlossenen Patienten war bereits vor dem Studieneinschluss an einem milden bis moderat ausgeprägten Asthma bronchiale erkrankt, welches unter einer topischen Therapie zu Beginn der Studie als stabil eingestuft worden war. Trotz der fortbestehenden topischen Asthmatherapie verschlechterte sich der pulmonale Status dieser vier Patienten während der Langzeit Steigerung der OIT deutlich. Erforderliche Steigerungen der Asthmatherapiestufe konnten eine Stabilisierung der obstruktiv – hyperreaktiven pulmonalen Symptomatik nicht sicherstellen, woraufhin die Erdnuss OIT bei diesen vier Patienten aus Sicherheitsgründen beendet werden musste. Anzumerken ist, dass zwei der vier Patienten unter geringen EN-OIT Dosen unauffällig waren und die pulmonale Symptomatik immer dann einsetzte, wenn versucht wurde sie über eine gewisse, individuelle EN-OIT Dosis zu steigern. Bei drei der vier Patienten traten bei höheren



EN-OIT Dosen außerdem abdominale Beschwerden wie wiederholte Durchfälle und Flatulenz auf.

Ein weiterer Patient ließ sich aufgrund rezidivierender Tonsillitiden, einer klinisch relevanten Sensibilisierung auf Inhalationsallergene und wiederholten subjektiv empfundenen Beschwerden wie Angst, subjektiver, klinisch nicht nachvollziehbarer Dyspnoe und klinisch nicht nachvollziehbarer Lippenanschwellung nur sehr langsam steigern.

Werden alle primären 23 Studienteilnehmer, einschließlich der Therapieversager und der anderen Dropouts in die statistischen Berechnungen einbezogen ergibt sich, dass 14 von 23 Teilnehmern (61 %) die angestrebte protektive Menge von 0,5 g – 2 g Erdnuss bei täglicher Einnahme tolerierten.

Alle 14 Patienten, die die stabile Erhaltungsdosis von mindestens 500 mg Erdnuss erreichten, komplettierten das Studienprotokoll mit der finalen Erdnuss DBPCFC am Termin V12 (Diagramm 2). Sie benötigten einen medianen Zeitraum von 6,7 Monaten (Mittelwert 7,6 Monate), variierend zwischen 0 und 578 Tagen nach der Rush-OIT um ihre individuell stabile Erhaltungsdosis von 0,5 g - 2 g Erdnuss zu erlangen und somit ihre maximal tolerierte Erdnussmenge von im Median 0,19 g bei der ersten DBPCFC auf im Median 0,5 g (0,5 g – 2 g Erdnuss) während der Erhaltungsphase zu steigern. Bis zum Erreichen dieses Zeitpunktes waren insgesamt 6137 Erdnusssdosen während der LZ-Steigerungsphase verabreicht worden, 3233 davon an die 14 Patienten, die später die Erhaltungsdosis erreichten.

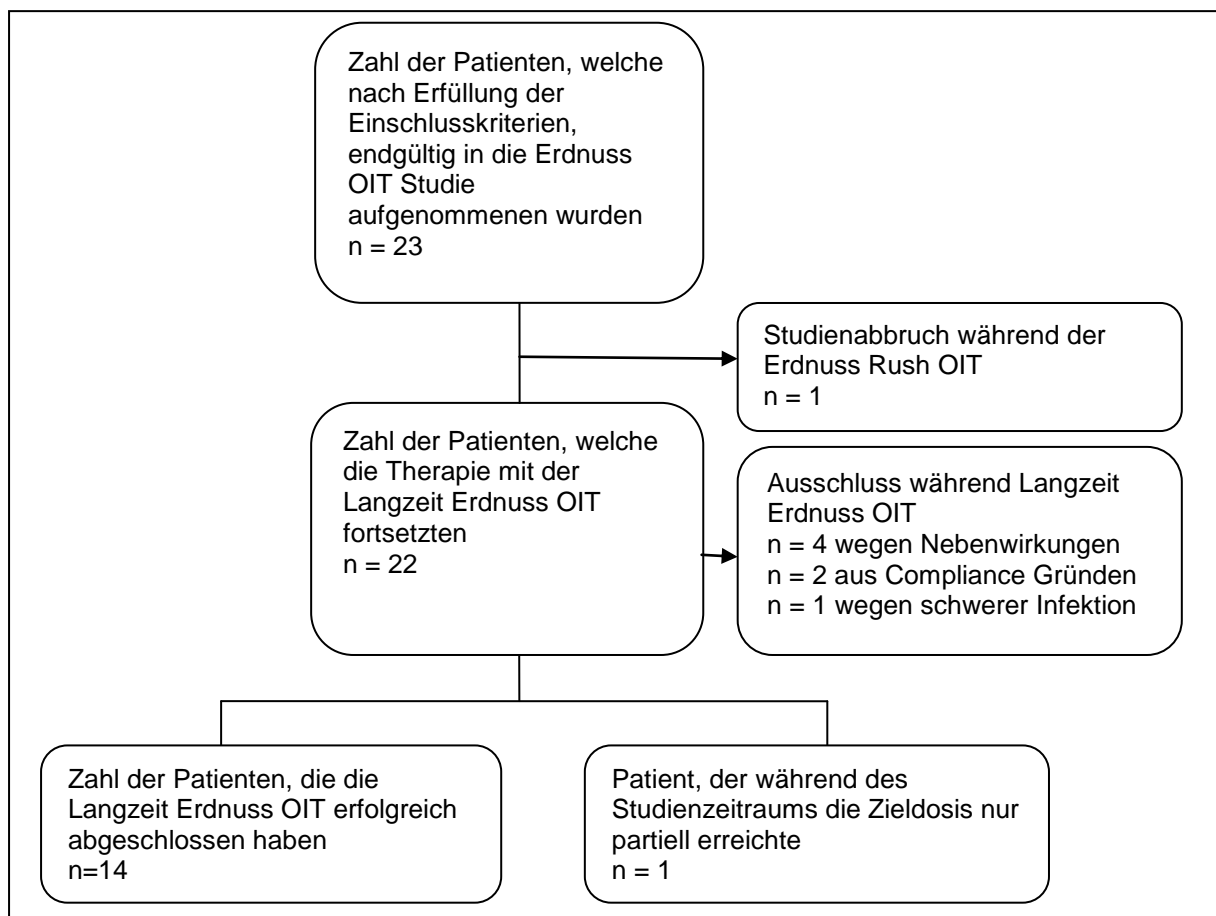
Nach einem Zeitintervall von 7 bis 13 Wochen (Median 8 Wochen) auf der stabilen, jeweiligen Erhaltungsdosis schloss sich eine, im Median 14 tägige erdnussfreie Diätphase (14-22 Tage) an. Im Anschluss an die Diätphase wurde bei allen 14 erfolgreichen Studienteilnehmern eine abschließende DBPCFC durchgeführt.

Interessant war, dass auch nach zwei Wochen Erdnuss-OIT Abstinenz die maximal tolerierte Erdnusssdosis bei der finalen DBPCFC signifikant höher ausfiel als bei der primären DBPCFC (Abbildung 7). Bei direktem Vergleich beider Nahrungsmittelprovokationen konnte eine fünffache Steigerung des Medians der maximal tolerierten Erdnussmenge von 0,19 g auf 1 g Erdnuss erreicht werden ( $p = 0,0001$ , Abbildung 7). Der mediane Anstieg der tolerierten Erdnusssdosis aller 14 Patienten, ausgehend von

der vorhergegangenen Erhaltungsdosis, lag somit bei 0,5 g Erdnuss. Drei der 14, während der finalen DBPCFC mit Erdnuss provozierten Patienten, zeigten keinerlei allergische Reaktion während der 2. Nahrungsmittelprovokation und tolerierten die repetitive Höchstdosis von 4 g Erdnuss (Patienten 23, 28 und 30) (Tabelle 11).

Bei insgesamt acht der getesteten Patienten konnte im Rahmen der Erdnuss DBPCFC eine höhere Erdnussdosis als diejenige erreicht werden, die sie während ihrer Erhaltungsphase eingenommen hatten. Im Median vertrugen diese Patienten 0,5 g Erdnuss mehr als ihre jeweilige vorausgegangene Erhaltungsdosis (Tabelle 11).

Diagramm 2: nach Blümchen et al. 2010: Studienverlauf der 23 rekrutierten Patienten<sup>193</sup>



**Tabelle 11:** Maximal tolerierte EN Menge 1. DBPCFC, Erhaltungsdosis und 2. DBPCFC<sup>193</sup>.

(Teilweise schon von Blümchen et al 2010 veröffentlicht).

<b>Patienten Nummer</b>	<b>Maximal tolerierte Erdnussdosis 1. DBPCFC (g)</b>	<b>Erhaltungsdosis nach Langzeit OIT (g)*</b>	<b>Maximal tolerierte Erdnussdosis 2. DBPCFC (g)<sup>o</sup></b>
4	0,13	1,0	0,5
10	0,13	0,5	0,25
7	0,5	0,5	1,0
12	0,25	1,0	1,0
14	0,06	0,5	1,0
16	0,13	0,5	1,0
21	1,0	2,0	2,0
23	0,25	1,0	4,0
25	0,015	0,5	1,0
28	0,5	1,0	4,0
30	1,0	1,0	4,0
24	0,13	0,5	1,0
22	0,25	0,5	0,5
18	0,06	0,5	0,25

Drei der 14 Patienten tolerierten bei der finalen DBPCFC trotz zweiwöchiger Unterbrechung der täglichen Erdnussgaben die gleiche Erdnussmenge wie während ihrer Erhaltungsphase, die kumulativ tolerierte Menge war jedoch die Doppelte der Erhaltungsdosis. Drei der 14 Erdnuss OIT Patienten tolerierten bei der finalen DBPCFC nur eine kleinere Erdnussmenge als die vorangegangene Erhaltungsdosis (Abnahme der tolerierten Erdnussdosis im Median um 0,25 g, kumulative Tagesdosis = vorangegangene Erhaltungsdosis), dies weist ggf. auf ein Durchbrechen der, durch die tägliche Therapie aufrechterhaltene, Toleranz durch die 14 tägige Pausierung der Erdnussgaben hin. Es fanden sich jedoch keine anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweise um diese drei Patienten von den anderen elf Patienten weiter differenzieren zu können.

Abbildung 7 a: nach Blümchen et al. 2010: Maximal tolerierte Erdnussdosis der 14 Studienpatienten, die die Erhaltungsdosis erreicht haben während 1.DBPCFC und nach Langzeit Erdnuss OIT und zweiwöchiger Erdnusskarenz (2.DBPCFC)<sup>193</sup>.

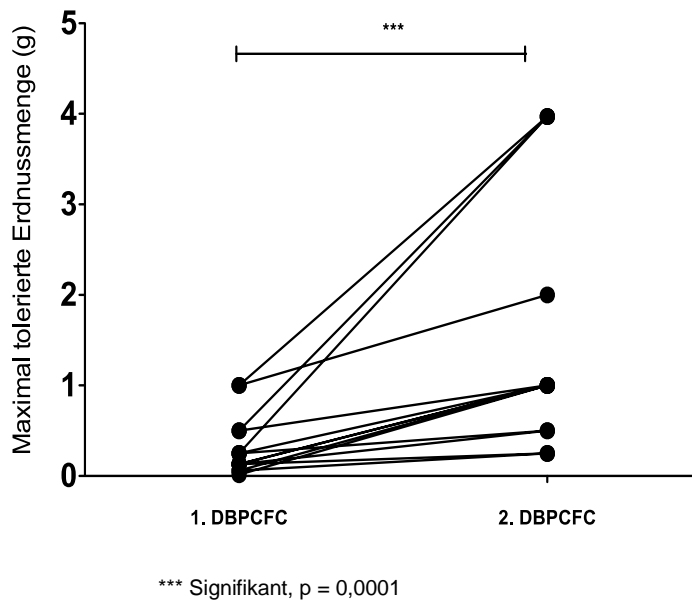
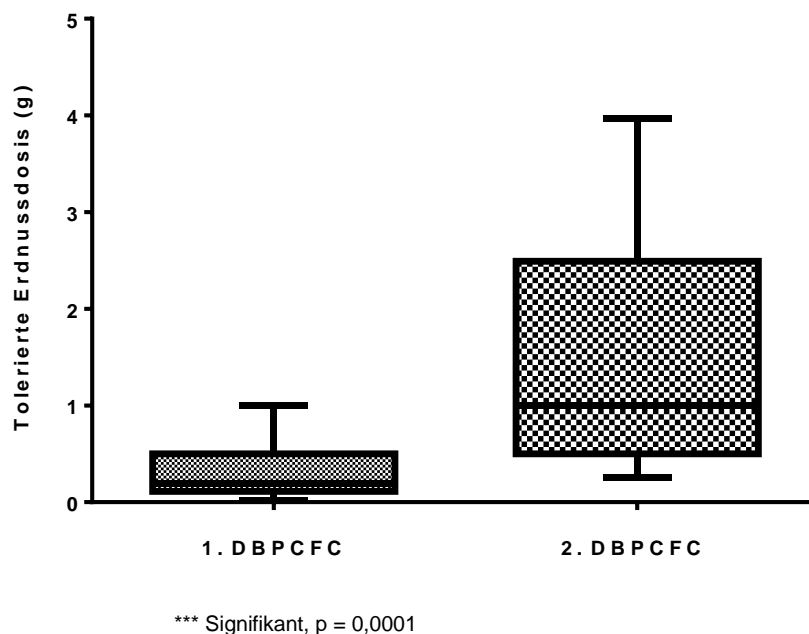


Abbildung 7 b: nach Blümchen et al. 2010: Maximal tolerierte Erdnussdosis der 14 Studienpatienten, die die Erhaltungsdosis erreicht haben während 1.DBPCFC und nach Langzeit Erdnuss OIT und zweiwöchiger Erdnusskarenz (2.DBPCFC). Darstellung als Boxplot<sup>193</sup>.



Bei keinem der Patienten verringerte sich die tolerierte Erdnussdosis im Vergleich zur vor Studienbeginn stattgehabten DBPCFC.

Interessanterweise konnten wir bei unseren Patienten weder anhand der Höhe des Erdnuss spezifischen IgE, noch an der Größe des Hautpricktests, dem SCORAD Wert, dem Asthma oder jeglicher Polysensibilisierung vorhersagen wie lange die einzelnen Patienten jeweils für ihre LZ-Steigerung benötigen würden. Auch ließ sich anhand dieser Grunddaten nicht ermitteln, welche Patienten die LZ-Steigerung und somit die Studie, Nebenwirkungsbedingt nicht beenden würden. Als alleiniger Anhaltspunkt für eine niedrige Wahrscheinlichkeit die OIT erfolgreich abzuschließen zeichnete sich die Vorbestehende Diagnose eines Asthma Bronchiale ab. Der positiv prädiktive Wert die Studie mit vorhandenem Asthma Bronchiale zu beenden war 0,46, der negativ prädiktive Wert 0. Dies bedeutet im Umkehrschluss auch, dass in unserem Patientenkollektiv eine 100 % Wahrscheinlichkeit bestand die Erdnuss OIT erfolgreich abzuschließen, wenn bei dem eingeschlossenen Patienten kein Asthma Bronchiale bekannt war. Einen prädiktiven klinischen oder laborchemischen Faktor bezüglich des Auftretens von allergischen Nebenwirkungen bzw. für die Verschlechterung eines vorbestehenden Asthma bronchiales fanden wir in unserem Patientenkollektiv nicht.

### **3.5 Immunologische Veränderungen während der Oralen Immuntherapie**

#### **3.5.1 Klinische und laborchemische Sicherheitsdaten – Nebenwirkungsprofil der Oralen Immuntherapie mit Erdnuss**

Bei sieben Patienten musste die orale Immuntherapie während der Langzeit Steigerung abgebrochen werden (siehe klinische Ergebnisse OIT Langzeit Steigerung).

Während der gesamten Studie wurden situationsentsprechend, das heißt kontinuierlich, oder in 15 minütigen bis maximal siebentägigen Abständen sämtliche allergischen Reaktionen klinisch evaluiert bzw. erfragt und dokumentiert. Des Weiteren hatten die Studienpatienten, beziehungsweise ihre Angehörigen, 24 Stunden am Tag und sieben Tage die Woche die Möglichkeit, einen der Studienärzte telefonisch zu erreichen. Die so zusammengetragenen Sicherheitsdaten bezüglich aller objektiven allergischen Reaktionen, ihrer Ausprägung in Form und Stärke sowie ihrer jeweiligen Therapie sind in Tabelle 12 für alle 22 teilnehmenden Patienten, inklusive der Studienabbrecher

vermerkt. Subjektiv vom Patienten empfundene Symptome wie das orale Allergiesyndrom, Bauchschmerzen, Übelkeit und die Verschlechterung eines vorbestehenden Ekzems wurden nicht erhoben.

Anhand der Tabelle lässt sich erkennen, dass allergische Nebenwirkungen im Rahmen der Rush OIT relativ häufig waren. Von den insgesamt 317, im Rahmen der Rush OIT, gegebenen Erdnussdosen, welche sich auf 22 Patienten verteilten, führten 25 Dosen (7,9 %) zu objektiven allergischen Zwischenfällen. Gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Durchfall, gefolgt von dermalen Symptomen wie Urtikaria, Angioödem und Flush waren die häufigsten, im Rahmen der Rush-OIT auftretenden Symptome welche jedoch keiner aktiven Behandlung bedurften. Pulmonale Symptome traten im Rahmen der Rush-OIT bei nur 9 von 317 Erdnussgaben (2,8 %) auf. Acht dieser Fälle wurden mit einem kurzwirksamen  $\beta_2$  Agonisten behandelt.

Die fünf Patienten, die die Rush-OIT erfolgreich mit einer Dosis von 500 mg Erdnuss oder mehr beendeten, durchliefen diese Phase mit verhältnismäßig wenigen bis keinen Nebenwirkungen. Bei Ihnen wurden während der Steigerungsphase hauptsächlich subjektive Symptome wie leichte bis mittelschwere abdominelle Schmerzen und ein orales Allergiesyndrom beobachtet. Trotz dieses vielversprechenden Anfangs mussten vier von ihnen ihre, bereits erreichte, tägliche Erhaltungsdosis zuhause wieder reduzieren. Der Grund hierfür war bei zwei Patienten eine Aversion gegen den Geschmack der Erdnüsse, während bei den verbleibenden zwei Patienten nach der dritten „Heimgabe“ der Erdnuss-OIT eine leichte, respiratorisch obstruktive Symptomatik einsetzte.

Auch wenn die allergischen Reaktionen im Rahmen der Langzeit-OIT weitaus weniger häufig auftraten als bei der Rush-OIT, waren durchaus allergische Nebenwirkungen zu verzeichnen (Tabelle 12). Im Rahmen der Langzeit-OIT wurden insgesamt 6137 Dosen verabreicht, diese schließen die tägliche Gabe zuhause wie auch die ambulanten Dosissteigerungen in unserer Tagesklinik ein. 160 (= 2,6 %) dieser Gaben führten zu allergischen Reaktionen, 77 Dosen (1,25 %) riefen eine pulmonale Reaktion hervor, welche im Rahmen des OIT-Langzeitsteigerungsprotokolls die am häufigsten zu verzeichnende Nebenwirkung war. Alle dieser genannten pulmonalen Reaktionen wurden mit einem topischen kurzwirksamen  $\beta_2$  Agonisten behandelt und sprachen jeweils sehr gut auf diese Therapieform an. Erwähnenswert ist, dass die deutliche

Mehrzahl der genannten pulmonalen Reaktionen bei den vier Patienten auftraten, welche im Laufe der Studie aufgrund der Zahl und Schwere ihrer Nebenwirkungen bei wiederholten Steigerungsversuchen aus Sicherheitsgründen aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Kardiovaskuläre Symptome traten zu keinem Zeitpunkt der Studie auf. Es bestand zu keinem Zeitpunkt die Indikation Adrenalin i.m. zu verabreichen, ein Patient musste jedoch aufgrund eines moderaten Asthmaanfalls und ausgeprägter Urtikaria nach bereits selbst erfolgter Verabreichung von inhalativen kurzwirksamen  $\beta_2$  Agonisten, sowie oralem Cetirizin und Prednisolon, stationär in einem Krankenhaus aufgenommen und überwacht werden.

Die zahlenmäßig Meisten der allergischen Nebenwirkungen waren somit im häuslichen Umfeld der Patienten zu verzeichnen, während die prozentual höhere Zahl der Reaktionen (5,8 %, 8 von 136 Dosen) im Rahmen der tagesklinischen Steigerung auftraten.

Schaut man sich nun die Erhaltungsphase, also die 8 Wochen nach Erreichen der Zieldosis, gesondert von der Langzeitsteigerung, bezüglich der stattgehabten allergischen Nebenwirkungen der OIT an, stellt man fest, dass es bei 25 Erhaltungsdosen zu allergischen Zwischenfällen gekommen ist. Insgesamt wurden 851 Erdnuss Erhaltungsdosen verabreicht. Aus diesen Zahlen errechnet sich eine Häufigkeit von allergischen Nebenwirkungen im Rahmen der Erhaltungsdosis bei Erdnuss-OIT von 2,9 %.

Von den oben erwähnten 25, im Rahmen der Erhaltungstherapie aufgetretenen, allergischen Nebenwirkungen, traten 22 bei einem einzigen Patienten auf. Dies war möglich, da die Patientenfamilie kurzzeitig den Kontakt zum Studienteam abgebrochen hatte und sich der Patient für uns unerreichbar im Urlaub befand. Erst nach wiederholtem Nachfragen am nächsten geplanten Vorstellungstermin wurde unser Studienteam auf die im Urlaub der Familie stattgehabten Reaktionen aufmerksam. Schließt man diesen Patienten (die von ihm erhaltenen Erdnussgaben sowie seine 22 allergischen Nebenwirkungen, welche sich in pulmonaler Obstruktion und Husten äußerten und von den Eltern des Patienten teilweise selbständig durch die inhalative Gabe von Salbutamol therapiert wurden) von der Berechnung der im Rahmen der Erhaltungstherapie erfolgten allergischen Reaktionen aus, zeigt sich, dass allergische

Nebenwirkungen der OIT mit Erdnuss sehr selten sind (3/790; 0,4 %) sofern eine konstante Erhaltungsdosis des Patienten einmal erreicht ist.

Tabelle 12: Vergleich der allergischen Nebenwirkungen im Rahmen der Rush und Langzeit OIT sowie deren Therapie<sup>193</sup>.

<b>Allergische Nebenwirkungen und Therapie</b>	<b>OIT: Rush Protokoll</b>	<b>OIT: Langzeit Protokoll</b>
<b>Verabreichte Einzeldosen, n</b>	317	6137***
<b>Objektive Nebenwirkungen*, Gesamtzahl, n (%<sup>+</sup>)</b>	25 (7,9)	160 (2,6)***
<b>Kardiovaskuläre Nebenwirkungen*, n (%<sup>+</sup>)</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Gastrointestinale Nebenwirkungen*, (%<sup>+</sup>)</b>	11 (3,5)	53 (0,9)
<b>Respiratorische Nebenwirkungen,* n (%<sup>+</sup>)</b>	9 (2,8)	79 (1,3)
<b>Kutane Nebenwirkungen,* n (%<sup>+</sup>)</b>	10 (3,2)	26 (0,4)
<b>Nebenwirkungen der oberen Atemwege,* n (%<sup>+</sup>)</b>	5 (1,6)	15 (0,2)
<b>Notwendigkeit der Gabe von Adrenalin /Epinephrin, n (%<sup>++</sup>)</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Inhalation von Salbutamol <u>und</u> Cetirizin <u>und/oder</u> Prednisolon (p.o./i.v.), n (%<sup>++</sup>)</b>	5 (1,6)	17 (0,3)
<b>Inhalation von Salbutamol allein, n (%<sup>++</sup>)</b>	3 (0,9)	53 (0,9)
<b>Gebrauch von Cetirizin <u>und/oder</u> Prednisolon allein, n (%<sup>++</sup>)</b>	2 (0,6)	5 (0,08)

\*Objektive Symptome, einschließlich kardiovaskulärer Symptome (Bewusstseinsverlust, Somnolenz, arterielle Hypotonie), pulmonaler Obstruktion (Giemen, Dyspnoe, trockener Husten mit Besserung der Symptome nach Inhalation von Salbutamol), gastrointestinale Symptome (wiederholtes Erbrechen, Durchfall), kutane Symptome (generalisierte Urtikaria, Angioödem, Flush) und Symptome der oberen Atemwege (Rhinitis, Konjunktivitis, Heiserkeit, behinderte Nasenatmung).

%<sup>+</sup>, Prozent der gesamten objektiven Symptome/Gesamtzahl der Erdnuss OIT-Einzelgaben bzw. der Gesamtzahl der organspezifischen Symptome/Gesamtzahl der Erdnuss OIT-Einzelgaben.

%<sup>++</sup>, Prozent der behandlungsbedürftigen allergischen Nebenwirkungen/ Gesamtzahl der Erdnuss OIT-Einzelgaben.

\*\*\*Gesamtzahl der verabreichten Erdnuss OIT-Einzelgaben und der allergischen Nebenwirkungen während der Langzeit OIT und Erdnuss Erhaltungphase einschließlich von 8 objektiven allergischen Nebenwirkungen im Rahmen der tagesklinischen Dosissteigerungen und deren 136 Erdnussgaben (5,8%) sowie der 851 während der Erhaltungphase zu Hause verabreichten OIT-Erdnussgaben (2,9%).



### **3.5.2 SCORAD**

70 %, der anfänglich 23 Studienpatienten, litten neben der Erdnussallergie an einer atopischen Dermatitis. Der SCORAD aller Patienten vor Beginn der OIT (V1) lag im Median bei 0 Punkten (Spannweite 0-29). Schlüsselt man die 23 Patienten zum Termin V1 nun in die Patienten auf, die erfolgreich ihre individuelle Erhaltungsdosis erreichen konnten, sowie in die Studienabbrecher, so bleibt den erfolgreichen OIT Patienten ein medianer SCORAD von 0 (Mittelwert 6) erhalten, während der mediane SCORAD der Studienabbrecher zum Zeitpunkt V1 auf 4 Punkte beträgt (Mittelwert 8,78). Die Unterschiede beider Gruppen im SCORAD zeigten einen deutlichen einem Trend, waren jedoch nicht signifikant ( $p$  0,52).

Nach Abschluss des Langzeit Steigerungsprotokolls und der Erhaltungsphase (V11) lag der SCORAD im Median stabil bei 0 Punkten (Spannweite: 0 bis 27 Punkte). Nach der 14 tägigen erdnussfreien Diät zum Termin V12 lag der SCORAD im Median bei 7 Punkten (Spannweite 0–21,2 Punkte).

Insgesamt schien der SCORAD während der OIT seinen normalen Undulationen zu unterliegen. Bei 5 Patienten blieb der Wert durch die gesamte Studie hindurch stabil, bei 5 Patienten sank er, bei 2 von ihnen war der SCORAD Wert sogar nach Beginn der OIT konstant bei 0 (ausgehend von 12 bzw. 7 Punkten). Bei 4 Patienten verschlechterte sich der SCORAD, bei 2 Patienten dieser Gruppe verbesserte er sich jedoch im Rahmen der 14 tägigen Diätphase wieder. Alle beschriebenen Schwankungen geben jedoch nur Trends wieder und sind nicht signifikant.

Bei keinem unserer Studienpatienten ohne vorbestehende atopische Dermatitis entwickelte sich im Rahmen der Therapie eine Verschlechterung des Hautbildes.

### **3.5.3 Haut Prick Test**

Bei allen 23 Patienten wurde vor Beginn der Erdnussgaben (V0) ein Haut Prick Test durchgeführt. Weitere Prick Tests wurden nach der Erhaltungsphase (V11) und vor der abschließenden Erdnussprovokation (V12) bei den verbleibenden 14 Probanden durchgeführt. Getestet wurde Erdnuss, Histamin als positiv - und NaCl als negativ Kontrolle.

Vor dem Start der OIT (V0 und V1) fielen alle Positivkontrollen und Erdnuss – Prick Tests positiv aus. Die mediane Quaddel Größe im Durchmesser nach Histamin Prick betrug 5 mm (Spannweite 3 - 9,5 mm), bzw. 5,25 mm bei den 14 erfolgreichen OIT Patienten und 4,5 mm bei den Studienabbrechern. Der Histaminquaddeldurchmesser blieb im Rahmen der gesamten OIT relativ stabil (V11 6 mm, V12 5 mm).

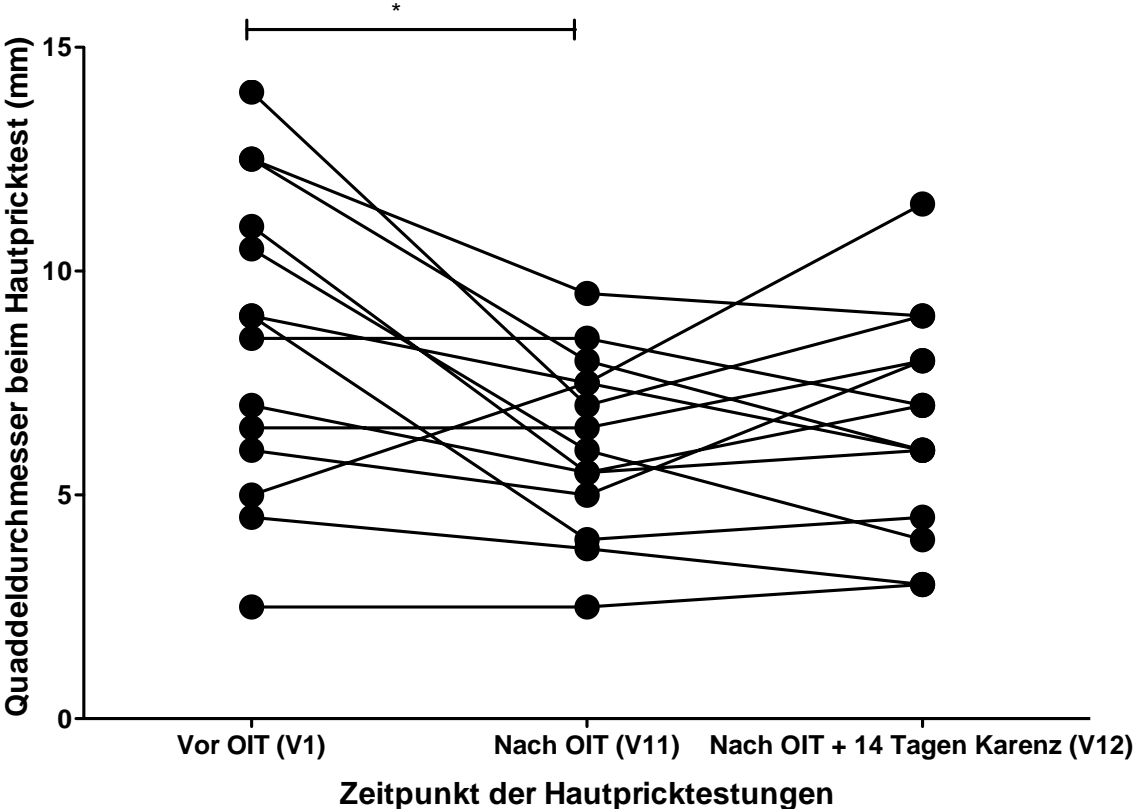
Beim Erdnussprick betrug die mediane Quaddelgröße zum Zeitpunkt V1 9 mm und war deutlich grösser (Spannweite 2,5 mm-17,5 mm) als die Positivkontrolle. Bei den 14, am Ende erfolgreichen OIT Patienten betrug der mediane Quaddeldurchmesser 8,75 mm (Spannweite: 2,5 - 14 mm), während der der späteren Studienabbrecher 9,25 mm betrug (Spannweite 5,5 – 17,5 mm).

Nur in 4 Fällen (17,4 %) war der Erdnuss-Prick kleiner als die Positivkontrolle mit Histamin, dies jedoch bei keinem der späteren Studienabbrecher, das heißt, dass 26 % der Patienten, welche zu einem späteren Zeitpunkt die Studie beendeten und 0 % der Studienabbrecher einen kleineren Erdnuss Prick-Test als die Histamin Kontrolle hatten.

Auch bei den Prick Testungen nach der OIT Erhaltungsphase fielen alle Positivkontrollen und Erdnuss–Prick Tests positiv aus. Die Reaktion auf Erdnuss schwächte sich vom Termin V1 zum Termin V11, also im Rahmen der Erdnussgaben der Langzeit OIT signifikant ( $p = 0,0077$ ) ab.

Wie auch schon zum Zeitpunkt V1, waren bei V11 und V12 jeweils in 5 Fällen was wiederum 35,7 % der Patienten entspricht, der Erdnuss-Prick beim Termin V11 wie auch zum Termin V12 kleiner als die Positivkontrolle mit Histamin. Interessanterweise waren 3 dieser 5 Probanden zu jedem der getesteten Zeitpunkte dieselben 3 Patienten, die auch schon zum Termin V0/V1 eine kleinere Lokalreaktion auf Erdnuss als auf Histamin aufwiesen. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass zwei dieser drei Patienten mit wiederholt kleinerem Quaddel Durchmesser nach dem Erdnuss Prick Test als nach der Histamin Kontrolle am Ende der OIT als einer der Patienten hervorgingen, welche im Rahmen der 2. DBPCFC keine allergische Reaktion zeigten (Positiver prädiktiver Wert 0,66, negativer prädiktiver Wert 0,92). Der vierte und fünfte der Patienten mit jeweils kleinerem Erdnusspricktest als der Positivkontrolle war zu jeder der 3 Messungen ein anderer. Alle 2 fielen bei der abschließenden DBPCFC nicht besonders auf.

Abbildung 8: Durchmesser des Hautpricktests vor Beginn der Erdnuss OIT (V1), nach der Langzeitsteigerung (V11) und nach Langzeitsteigerung und 14 Tagen Erdnusskarenz (V12)<sup>193</sup>. (Teilweise schon von Blümchen et al 2010 veröffentlicht).



\* p = 0,0077

## 4. DISKUSSION

Der ursprüngliche Titel unserer Studie, welcher auch der ursprüngliche Titel dieser Dissertation war, wurde kurz nach Studienbeginn durch uns in Frage gestellt und geändert. Dies war der Fall, da wir keine Aussage darüber treffen konnten, ob die orale Immuntherapie mit Erdnuss tatsächlich strikt allergenspezifisch ist, wie wir zu Beginn der Arbeit angenommen haben, oder ob sie durch ihren Effekt auf das Immunsystem nicht auch Einfluss auf andere immunologische Prozesse nimmt. Aus diesem Grund änderten wir den Titel von „Spezifische orale Toleranzinduktion in Kindern mit Erdnussallergie“ im Rahmen der Studie und bei verschiedensten Präsentationen und Veröffentlichungen. Der endgültige Titel dieser Arbeit lautet: „Therapie der Erdnussallergie mittels rush und konventioneller oraler Immuntherapie“<sup>193</sup>.

Im Rahmen der hier vorgestellten Studie konnten wir nachweisen, dass die OIT unter Benutzung eines Langzeit Steigerungsprotokolls, im Gegensatz zur Nutzung des ursprünglich geplanten Rush – Protokolls, für viele Erdnussallergiker eine sichere und effektive Möglichkeit darstellt die jeweilige Reaktionsschwelle gegenüber Erdnuss zu erhöhen und sich somit vor schweren anaphylaktischen Reaktionen bei akzidentell aufgenommenen Erdnussmengen zu schützen. Aufgrund ihres hohen Sensibilisierungsgrades gegen Erdnuss mit einem medianen Erdnuss spezifischen IgE von 95.6 kU/L und dem Vorliegen eines teilweise schweren Asthma bronchiales bei zwei Drittel unserer Probanden gehörten unsere Studienpatienten zur Hochrisikogruppe für schwere anaphylaktische Reaktionen.

### 4.1 Klinische Effektivität der Erdnuss OIT: Rush Protokoll

Im Gegensatz zu unserer erfolgreichen Vorgängerstudie über die Rush OIT bei Kuhmilch allergischen Kindern<sup>199</sup> konnten wir bei der Rush OIT bei den meisten Erdnuss allergischen Kindern keine überzeugende Steigerung der Reaktionsschwelle auf Erdnuss erzielen. Die einzigen Patienten, bei denen ein derartiges Protokoll die Möglichkeit zur Erhöhung der Toleranz gegenüber Erdnuss zu bergen scheint, sind diejenigen mit einem Erdnuss spezifischen IgE Wert unter 27kU/l. Wir fanden eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Höhe der von den Patienten im Rahmen der Rush OIT tolerierten EN Menge und dem EN spez. IgE der Patienten. Diese Gruppe

hatte mit einem Median von 9,1 kU/L (Spannweite 2,97-27 kU/L) ein deutlich geringeres EN spez. IgE als diejenigen Patienten mit nicht erfolgreichen EN - Rush – jedoch erfolgreicher EN – LZ – OIT. Hier lag das mediane EN spez. IgE bei 253 kU/L (Spannweite 14,3-2071 kU/L;  $p < 0,05$ , t-Test) (Abbildung 8). Nur einer (20%) der fünf erfolgreichen Rush OIT Patienten hatte ein vorbestehendes Asthma bronchiale. Daraus ergibt sich der Hinweis, dass diejenigen Patienten ohne ein vorbestehendes Asthma bronchiale und einem EN spez. IgE  $< 27$  kU/l die EN Rush OIT erfolgreich und nebenwirkungsarm abschließen können. Es fand sich diesbezüglich bei uns, im Gegensatz zu Anagostou et al., bei denen der cut of im Selben Bereich (27,3kU/l) lag, keine Signifikanz, was an unserer geringen Patientenzahl liegen mag. Des Weiteren fanden wir Hinweise darauf, dass ein SPT mit EN, der vor Beginn der OIT kleiner als der SPT mit Histamin ist vor allem in Kombination mit einem EN spez. IgE  $< 27$  kU/l und fehlendem Asthma bronchiale auf die Möglichkeit einer erfolgreichen EN Rush OIT hinweisen könnte<sup>39</sup>.

Bei ca. 8 % aller, im Rahmen der Rush OIT, verspeisten EN Gaben kam es zu leichten bis mittelschweren allergischen Reaktionen. Bei einer evtl. vergleichbaren Intervention, der schnellen Steigerung von EN Dosen an einem Tag mit dem Ziel des Erreichens einer Startdosis von 15 mg EN Protein für eine nachfolgende LZ OIT, von Varshney et al 2011 kam es bei 47 % der Patienten zu klinisch relevanten Nebenwirkungen, 11 % benötigten eine Therapie mit Adrenalin<sup>186</sup>. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint die Rush OIT mit Erdnuss im Gegensatz zur Rush OIT mit Kuhmilch keine erfolgsversprechende und vor allem keine sichere Option zur Toleranzinduktion bei auf Erdnuss allergischen Kindern zu sein.

Vergleicht man die klinische Reaktion unter der anfänglich durchgeführten DBPCFC und den allergischen Reaktionen/Nebenwirkungen unter Rush OIT zeigt sich, dass sich aus der Reaktionsweise bei vorhergehenden allergischen Reaktionen nicht, wie häufig irrtümlicher Weise angenommen, auf die Ausprägung zukünftig folgender allergischer Reaktionen schließen lässt. 54,5 % der Studienpatienten zeigte im Rahmen der ersten allergischen Nebenwirkung während der Rush Steigerung anders geartete klinische Reaktionen wie bei der vorangegangenen DBPCFC. Dies ist ein Ergebnis, welches mit dem von zum Schutz der Patienten dringend weiter untersucht und veröffentlicht werden sollte und sich mit dem Ergebnis von Pumphrey et al deckt. Sie zeigen, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die zwischen 1999 und 2006 in England aufgrund

einer Nahrungsmittelallergie an einer Anaphylaxie starben, nur sehr milde Reaktionen nach Aufnahme des Allergens in ihrer Vorgeschichte aufwiesen und deswegen auch nicht mit einem Notfallset (inklusive Adrenalin-Autoinjektor) versorgt waren<sup>135</sup>.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse des Langzeit Protokolls**

### **4.2.1 Klinische Effektivität der Erdnuss OIT: Langzeit Protokoll**

Die langsame LZ Steigerung der EN Dosen im Rahmen der OIT scheint im Gegensatz zur schnellen Rush Steigerung sicher und auch bei hohen EN spez. IgE Werten erfolgreich zu sein<sup>193</sup>. Hervorzuheben ist, dass die gesteigerte Reaktionsschwelle gegenüber EN auch nach einer mehrtägigen EN - Karenz noch vorhanden zu sein scheint.

Insgesamt 14 (63,6 %) der 22, an der Langzeitsteigerung teilnehmenden, Patienten erreichten die geforderte stabile Mindesterhaltungsdosis von 500 mg gemörserter gerösteter Erdnuss (entspricht einem EN-Kern = 125 mg EN-Protein). Im Allgemeinen wird angenommen, dass die akzidentiell aufgenommenen EN Menge die Menge von 500 mg nicht übersteigen<sup>200</sup>. Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass wir mit dem LZ Protokoll der Erdnuss OIT bei einem Großteil der Patienten durch das Erreichen einer täglich tolerierten gemörserteren Erdnussmenge von 500 mg einen wirksamen Schutz vor schweren und fatalen anaphylaktischen Reaktionen nach akzidenteller Erdnussaufnahme bieten können und sehen diese Annahme durch unsere sowie weitere, im folgenden diskutierten Studien bestätigt.

Wir konnten einen signifikanten Anstieg der Reaktionsschwelle, das heißt der Menge an Erdnuss, die eine allergische Reaktion auslöst, mittels DBPCFCs vor- und nach erfolgter Erdnuss-Langzeit-OIT nachweisen. Alle 22 in die LZ-Steigerung aufgenommenen Patienten vertrugen vor Beendigung-, beziehungsweise in sieben Fällen, vor Ausscheiden aus der Studie, eine höhere EN Dosis als zu Beginn. Die, die Studie beendenden und im Rahmen der zweiten DBPCFC getesteteten, 14 Patienten tolerierten nach der Erdnuss OIT, trotz einer zweiwöchigen Pausierung der EN Gaben vor der zweiten DBPCFC, bei erneuter Provokation eine fünffach höhere Erdnussdosis als die, die sie während ihrer Erhaltungsphase eingenommen hatten. Dies entspricht im

Median 0,19 g versus 1 g EN. Vier der Patienten hatten bei der kumulativen Gesamtdosis sowie bei der Einzelgabe von 4 g Erdnuss keine allergische Reaktion.

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen, bereits in den letzten Jahren veröffentlichten Studien bezüglich der OIT bei Erdnuss allergischen Kindern (AT Clark et al 2009, Jones et al 2014, K. Anagnostou et al 2011 und 2014, P. Vashney et al 2011).

Varshney et al nutzten in ihrer, 2011 veröffentlichten, Placebo kontrollierten Studie EN Protein anstelle von gemörserter EN. Sie hatten ein etwas höheres EN – spez. IgE im Vergleich zu unseren Probanden ( $>7\text{kU/l}$  versus  $>0,35\text{ kU/l}$ ) als Einschluss Kriterium gewählt, dies spiegelte sich jedoch nicht in der Höhe des medianen IgE aller Studienteilnehmer wieder (Varshney et al 104 kU/l (Spannweite 31-685 kU/l) unsere Studie 95,6 kU/l (Spannweite 2,97-2071) <sup>186</sup>. Zu Beginn der OIT führte Varshney keine DBPCFC sondern eine offene Dosisescalation durch, was die ca. 25 % niedrigere Reaktionsschwelle (12 mg EN Protein vs. 130 mg Erdnuss = ca. 32,5 mg EN Protein) ihrer Patientengruppe im Vergleich zu unserer Erklären könnte. Die Größe von Varshneys Verumgruppe war mit 19 Patienten in etwa so groß wie unsere mit 23 Studienteilnehmern, sie schloss allerdings im Gegensatz zu uns die Hochrisikopatienten mit moderatem und schwerem Asthma aus ihrer Studie aus, was die Steigerung der Patienten auf die deutlich höhere tägliche Erhaltungsdosis von 4 g EN Protein (entspricht 16 g gemörserter EN = 32 Erdnusskernen) versus 0,125 g EN Protein in unserer Studie bei deutlich geringerer drop out Rate von 16 % versus unserer 39 % erklären könnte. Eine weitere Erklärung für unsere höhere drop out Rate könnte unser, im Rahmen der Studie geändertes Studienprotokoll von einer Rush – EN – OIT zu einer LZ – EN – OIT darstellen. Von Varshneys 16, das Studienprotokoll beendenden Patienten erreichten bei der abschließenden DBPCFC alle die kumulative Gesamtdosis von 5 g EN Protein, ein Patient reagierte leicht und benötigte eine Therapie mit einem Antihistaminikum, während in der Placebogruppe im Median nur 0,28 g EN Protein eingenommen wurde bevor allergische Reaktionen auftraten. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, dass nach der OIT mit EN deutlich höhere EN Dosen vertragen werden als vor der Therapie und die tolerierte EN Dosis bei der Reprovokation sogar teilweise höher als die vorangegangene Erhaltungsdosis ist. Auch bei unseren 14, das Studienprotokoll abschließenden, Patienten tolerierten trotz der 14 tägigen EN freien Diät vor der DBPCFC alle Patienten die kumulative Gesamtdosis, welche sie zuvor als

Erhaltungsdosis eingenommen hatten, 11 Patienten tolerierten sogar die vierfache Dosis – in 4 Fällen wurde die kumulative Gesamtdosis von 4 g gemörserter EN sowie die repetitive Einmalgabe von 4 g gemörserter EN am Folgetag ohne allergische Reaktion vertragen. Im Median steigerte sich die maximal tolerierte EN Menge trotz der Besonderheit unserer Studie, der 14 tägiger EN Karenz vor der 2. DBPCFC, von 0,19 g (0,05 g EN Protein) gemörserter EN auf 1 g (0,25 g EN Protein), was dem Wert von Varshneys Kontrollgruppe entspricht. Ein Grund für die deutlich höhere Reaktionsdosis von Varshneys Placebogruppe vor und nach OIT könnten der Placebo Effekt der Therapie, sowie der psychische Aspekt während der vorangegangenen offenen Dosisescalation sein. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen ist als weiterer Grund die höhere Risikogruppe unseres Studienkollektivs aufgrund des hohen Anteils asthmakrankter Patienten zu nennen. Ein weiteres unserer Studienergebnisse, welches sich mit denen von Varshney et al deckt, ist Verringerung des Durchmessers des EN Hautpricktests nach der Erhaltungsphase. Dies könnte ein Hinweis auf eine, sich nicht nur für den oralen Weg, etablierende Toleranz gegenüber Erdnuss sein, muss aber in weiteren, Placebo kontrollierten Studien weiter beobachtet werden, bevor durch die Größenabnahme des Hautpricktests allein auf die sich etablierende Toleranz geschlossen werden kann.

Eine weitere wichtige Studiengruppe im Bereich der EN OIT sind Anagnostou et al. Sie veröffentlichten 2011 <sup>39</sup> eine kleinere, 22 Patienten einschließende und 2014 eine große, 99 Patienten einschließende, Studie, wobei die Zweite eine Kontrollgruppe mit fortgesetzter EN freier Diät beinhaltete. In beiden Studien hatten die Studienpatienten ein höheres medianes Alter (11 und 12,6 Jahre) als unsere Patienten (5,6 Jahre), was durch ein höheres Mindestalter als Einschlusskriterium (7 vs. 3 Jahre) bedingt sein mag, sich jedoch sicherlich positiv auf die Compliance der Patienten auswirkt. In der 2011 Studie konnten 19 der 22 Studienteilnehmer (86 %) auf eine EN Protein Dosis von 800 mg/Tag gesteigert werden. Nach 6 Wochen Erhaltungstherapie wurde eine DBPCFC mit eine Dosis von 2,6 g EN Protein durchgeführt, 54 % der Patienten tolerierten diese Dosis zu diesem Zeitpunkt. Nach 30 Wochen Erhaltungstherapie wurde die 2. DBPCFC mit 6,6 g EN Protein durchgeführt. Hier vertragen 64 % (14/22 Patienten) die Dosis ohne allergische Nebenwirkungen. Dies entspricht einer 1000 -fach gesteigerten Toleranz gegenüber Erdnuss von im Median 6 mg auf im Median 6459 mg EN Protein und zeigt, ähnlich, jedoch noch eindrücklicher als unsere Studie, dass auch



relativ gesehen kleinere Mengen Erdnuss eine Toleranz gegenüber größeren Mengen Erdnuss hervorruft. In der 2014 veröffentlichten Studie befanden sich 49 Patienten in der Verumgruppe und 50 Patienten in der Kontrollgruppe. Wiederum wurde EN Mehl verwendet und der EN Proteingehalt als Basisgröße verwendet. Das Studienprotokoll sah wie bei uns auch 14 tägige, tagesklinische Steigerungen vor, bei denen im Gegensatz zu unserer langsameren Steigerung, mit dem Ziel von 0,5 g bzw. 1 g gemörserter EN, die Dosen bis zum Erreichen der Zieldosis von 0,8 g EN Protein (= 3,2 g gemörserte EN) jeweils verdoppelt wurden. Von unseren Studienpatienten konnten 64 % die Zieldosis erreichen, bei der Vergleichsstudie 84 %. In der abschließenden DBPCFC nach 26 Wochen tolerierten bei Anagnostou 62 % der 39 Studienpatienten welche vormals die Ziel Erhaltungsdosis von 0,8 g EN Protein erreicht hatten eine Dosis von 1,4 g EN Protein, d.h. knapp die doppelte Menge ihrer Erhaltungsdosis. Bei unserer Studienpopulation vertrugen 79 % der Patienten bei der abschließenden DBPCFC ca. die doppelte kumulative EN Menge oder mehr, 21 % vertrug in etwa die ihrer Erhaltungsdosis entsprechende EN Dosis von 0,5 g bzw. 1 g gemörserter EN (entspricht 0,125 g bzw. 0,25 g EN Protein). Wie bei uns auch und im Gegensatz zu Vashney et al. wurden bei Anagnostou et al. bekannte Hochrisikopatientengruppen wie die mit einem schweren Asthma bronchiale oder nach einer schweren Anaphylaxie nicht aus der Studie ausgeschlossen und es wurde eine DBPCFC vor Beginn der Studie durchgeführt. Trotz dieser Hochrisiko Gruppe für allergische Nebenwirkungen betrug die Drop out Rate nur 20 %, während unsere in einer ähnlichen Studienpopulation, jedoch mit jüngeren Probanden und sich änderndem Studienprotokoll 36 % betrug. Leichte allergische Nebenwirkungen traten bei Anagnostou nach 3,6 % aller verabreichten EN Dosen auf, während sie bei uns in 2,6 % der Fälle auftraten. Pulmonale Beschwerden traten bei uns nach 1,25 % aller EN Gaben auf, bei der Studiengruppe um Anagnostou nur bei 0,41 % aller EN Gaben und nur bei knapp einem Viertel (22 %) der Studienpatienten. Aufgrund der Kontrollgruppe, welche im Zweiten Teil der Studie ebenfalls mit dem EN Verum erfolgreich behandelt wurde, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe mit der konventionellen EN vermeidenden Diät berechnet werden ( $p < 0,001$ ), welcher den Erfolg der EN OIT objektiviert.

Im Unterschied zu den anderen Studien haben wir eine erdnussfreie Zeit von 2 Wochen vor der abschließenden DBPCFC in unser Studienprotokoll aufgenommen, um eine,

sich bereits etablierende, Toleranz zu überprüfen. Im Anschluss an die zweiwöchige „Einnahmepause“ fand eine erneute DBPCFC und laborchemische Testung aller 14 Patienten statt. Klinisch konnten wir zeigen, dass trotz einer 14-tägigen Pause in der Erdnusstherapie die kumulative Einnahme der vorangegangenen Erhaltungsdosis sicher ist. 79 % unserer Studienpatienten vertrugen im Rahmen der 2. DBPCFC mindestens die im Vergleich zur Erhaltungsdosis doppelte kumulative EN-Dosis. Drei unserer Patienten zeigten im Zuge der zweiten DBPCFC keinerlei allergische Reaktionen auf die maximal verabreichte Erdnussdosis von 4 g gemörselter gerösteter Erdnuss (= 1 g Erdnussprotein) und wurden somit als tolerant gegenüber dieser Menge Erdnuss eingestuft. Es kann jedoch nur von einer momentanen Toleranz ausgegangen werden, eine länger anhaltende Toleranz müsste in „Follow up“-Studien mit größeren Patientenzahlen und längeren Einnahmepausen weiter geprüft werden. Für eine momentane, noch nicht stabile Toleranz spricht, dass die signifikante Verkleinerung des SPT zum Termin V 11, welche auch von Varshney et al. beschrieben wird, sich zum Termin V 12 aufhob. Im Gegensatz zu Varshney et al. konnten wir keinen signifikanten Anstieg des Erdnuss-spezifischen IgE durch unsere Erdnuss-OIT feststellen.

Zusammenfassend zeigen die von uns, sowie die von den anderen Studiengruppen vorgelegten Ergebnisse, dass die LZ-OIT mit Erdnuss zumindest eine Desensibilisierung und in einigen Fällen sogar eine momentane Toleranz hervorruft, welche klinisch wie auch laborchemisch durch immunologische Veränderungen belegt werden kann. In unserer Studie gibt es durch die erdnussfreie Phase vor der 2. DBPCFC auch Hinweise darauf, dass die, bei der 2. DBPCFC bestehende Toleranz gegenüber kleineren Erdnussmengen längerfristig sein könnte. In der Studie von Anagnostou et al. von 2011 kann durch die 2. Reprovokation angenommen werden, dass die erworbene Toleranz gegenüber Erdnuss nicht nur längerfristig ist, sondern sich auch durch die kontinuierliche Einnahme von Erdnüssen festigen und ausbauen kann.

#### **4.2.2 Sicherheit der Erdnuss OIT: Langzeit Protokoll**

Unsere Drop Out Rate von 39 % (Rush und LZ OIT) war im Vergleich zu zum Beispiel Pooja Varshney et al. (16 %) und Jones et al. (10 %) relativ hoch. Bei vier (17 %) unserer sieben Drop Out Patienten musste die Studie aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden. Dies entspricht sehr genau der 16 % Drop Out Rate von Varshney et al., ein Patient (4 %) konnte im vorgegebenen Zeitraum nicht die geforderte

Erhaltungsdosis erreichen und hätte bei Varshney et al. genau wie ein Patient, der die Therapie aufgrund einer schweren Infektion nicht fortsetzen konnte, ebenfalls zur Drop out Rate gezählt, was für uns eine Abbruchrate von 25 % ergeben würde. Die verbleibenden drei unserer Studienabbrecher brachen die Studie aufgrund von Compliance Problemen ab. Dies mag der Fall gewesen sein, weil die Studie im Gegensatz zu den meisten anderen zunächst nur als Rush OIT geplant war und die OIT bei Versagen der Rush OIT nach dem LZ Steigerungsprotokoll fortgeführt wurde. Daraus folgt, dass wir Patienten und deren Familien rekrutiert haben, die sich auf einen kurzen Therapiezeitraum eingestellt hatten und denen es teilweise schwer fiel auf das LZ Protokoll umzusteigen.

Unter unserem Langzeit Studienprotokoll waren objektive allergische Nebenwirkungen bei 2,6 % und pulmonale allergische Nebenwirkungen bei 1,25 % aller verabreichten Erdnussgaben zu verzeichnen und somit relativ häufig. Bei 0,9 % aller Erdnussgaben war eine medikamentöse inhalative Therapie mit einem  $\beta_2$  Mimetikum notwendig. Erwähnenswert ist, dass die deutliche Mehrzahl der genannten pulmonalen Reaktionen bei den vier Patienten auftraten, welche im Laufe der Studie aufgrund der Zahl und Schwere ihrer Nebenwirkungen bei wiederholten Steigerungsversuchen aus Sicherheitsgründen aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Insgesamt scheinen die durch uns beobachteten allergischen Nebenwirkungen seltener als in vergleichbaren OIT Studien<sup>201,202</sup> zu sein. Dieser Vergleich ist allerdings nur ungefähr anzustellen, da wir im Gegensatz zu anderen Studien ausschließlich objektive Nebenwirkungen dokumentierten. Vergleicht man jedoch den Einsatz notwendig gewordener medikamentöser Therapie dieser Studien mit der unsrigen, scheint die Zahl und Schwere der Nebenwirkungen vergleichbar, da z.B. auch bei Hofmann et al der  $\beta$ -Agonisten Gebrauch bei 0,7 % der Gaben notwendig wurde. Zweimalig musste in der Studie von Hofmann et al Epinephrin nach einer Erdnussgabe im häuslichen Setting verabreicht werden.

Im Vergleich mit neueren LZ EN OIT Studien, wie z.B. der ersten veröffentlichten doppelt blinden Studie von Varshney<sup>186</sup>, haben wir mit 5,8 % von 136 Dosen im Vergleich zu 1,2 % von 407 Dosen eine deutlich höhere Rate von allergischen Nebenwirkungen bei den ambulanten EN Dosissteigerungen, welche jedoch mit dem höheren Risikoprofil unserer Patientengruppe erklärt werden können. Wie auch bei uns,

wurde in dieser Studie während der LZ Dosissteigerungen und Erhaltungsphase kein Epinephrin notwendig.

Eine Studie mit einem ähnlichen Patientenkollektiv wie dem unsrigen ist die Studie von Anagnostou et al. 2014<sup>203</sup>. Bei dieser Studie wurde für jede einzelne Reaktionsweise eine prozentuale Häufigkeit berechnet, addiert man diese jedoch, so kommt man für die gesamte Dauer der LZ EN OIT auf eine allergische Reaktion bei 7,1 % der EN Dosen plus zusätzlich zu einem OAS bei 6,3 % der EN Dosen. Da die Symptome sicherlich auch in Kombination auftraten, kann angenommen werden, dass die Zahlen den unsrigen allergischen Nebenwirkungen bei 2,6 % aller verabreichten EN OIT Gaben entspricht, wobei pulmonale Nebenwirkungen bei uns mit 1,25 % deutlich häufiger auftraten als bei Anagnostou et al. (0,41 %).

Im Rahmen unserer Langzeit OIT zeigten einige Patienten respiratorische Symptome, welche nach internationalen europäischen Guidelines die Gabe von Epinephrin (Adrenalin) notwendig gemacht hätten<sup>9</sup>. Diese Guidelines sind jedoch für das Selbstmanagement von Patienten nach akzidentieller Einnahme einer unbekanntem Menge eines unbekanntem Allergens entwickelt. Bei den allergischen Reaktionen unserer Patienten handelte es sich um allergische Nebenwirkungen welche unter kontrollierten Bedingungen durch eine bekannte Menge eines bekannten Allergens (Erdnuss) hervorgerufen wurden. Des Weiteren hatten alle Patienten die Dosis auf die sie in dem Falle (Heim – Erdnussdosen) allergisch reagierten zuvor nebenwirkungsfrei, teilweise trotz zusätzlicher Augmentationsfaktoren wie Stress, Sport oder Infektionen problemlos vertragen. Aus diesem Grund wurden unsere Patienten wie auch deren Angehörige dahingehend aufgeklärt, dass sie sich das selbst injizierbare Adrenalin nur in akut lebensbedrohlichen Situationen frühzeitig verabreichen sollen. Als solche Situationen werteten wir ein plötzliches Einsetzen einer schweren pulmonalen Obstruktion oder ein Nichtansprechen der pulmonalen Obstruktion auf  $\beta_2$  Mimetika, schwere Heiserkeit, Benommenheit/Eintrübung und Bewusstseinsverlust. Ausgehend von den von uns gewählten Indikationen für die intramuskuläre Gabe von Epinephrin wurde bei keinem unserer Studienpatienten die Gabe notwendig.

In der Zusammenschau aller Ergebnisse und allergischer Nebenwirkungen unserer, wie auch anderer, Studien, halten wir die orale LZ Immuntherapie mit Erdnuss für eine sichere Therapieoption mit einem guten Risiko- Nutzen Profil, dennoch sollten

unbedingt weitere Studien zur weiteren Überprüfung des Risikos der Therapie sowie ihrem Effekt- auch bezüglich der Langzeitergebnisse mit größeren Probandenzahlen möglichst doppelt blind durchgeführt werden.

#### **4.2.3 Sicherheit und klinische Effektivität der Erdnuss OIT bei Patienten mit Asthma Bronchiale**

Wir fanden, wie schon im Ergebnissteil erwähnt, einen Zusammenhang zwischen dem erfolgreichen Abschluss der Studie und dem Vorhandensein eines Asthma bronchiales. In unserem Patientenkollektiv bestand eine 100 % Wahrscheinlichkeit die Erdnuss OIT erfolgreich abzuschließen, wenn bei dem eingeschlossenen Patienten kein Asthma bronchiale bekannt war, bei bestehendem Asthma bronchiale verringerte sich die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Studienverlaufs auf 46 %. Die vier Patienten, die aufgrund der Schwere ihrer Nebenwirkungen aus unserer OIT Studie ausgeschlossen werden mussten waren an einem Asthma bronchiale erkrankt. Diese Ergebnisse korrelieren sehr gut mit den Ergebnissen von M. Calvani et al.<sup>204</sup>. Sie hatten in ihrer Studie in Italien die Risikofaktoren für fatale anaphylaktische Reaktionen bei Kindern mit einer Nahrungsmittelallergie untersucht und ein vorbestehendes Asthma als einen der Hauptrisikofaktoren für respiratorischen Arrest zeigen können.

Ein weiterer Hinweis für den negativen Einfluss eines Asthma bronchiale auf den Studienverlauf ergibt sich aus der 2011 veröffentlichten EN LZ OIT Studie von Varshney et al.<sup>186</sup>. Diese Studie schloss Asthmatiker aus dem Patientenkollektiv aus und konnte somit deutlich selteneren allergischen Nebenwirkungen aufwarten als vergleichbare Studien, bei denen Asthmatiker mit zur Studienpopulation zählten, wie bei unserer Studie oder bei Anagnostou et al 2011 und 2014<sup>39,203</sup>.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass die orale Immuntherapie vor allem für Erdnussallergiker ohne ein Asthma Bronchiale erfolgversprechend ist und bei dieser Patientengruppe nebenwirkungsärmer und somit sicherer zu sein scheint als bei Asthma Patienten. Diese Annahmen müssten jedoch vor Einführung der OIT mit Erdnuss als Standardtherapie durch weitere Studien mit größeren Patientenzahlen belegt und sichergestellt werden.

#### **4.2.4 Sicherheit und Aussagekraft des Hautpricktests vor und während der Erdnuss OIT**

Es konnten keine systemischen allergischen Reaktionen während oder nach dem Hautpricktest beobachtet werden.

Der Durchmesser des Hautpricktests verkleinerte sich im Rahmen der Langzeit OIT signifikant ( $p = 0,0077$ ), was auf die beginnende Etablierung einer immunologischen Toleranz bzw. einer Herabsetzung der Reaktivität gegenüber Erdnüssen hindeutet. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Varshney et al. 2011<sup>186</sup>. Nach zweiwöchiger Erdnusskarenz war dieser Trend bei uns jedoch bei einigen Patienten rückläufig, was wiederum für ein Durchbrechen der sich etablierenden Toleranz spricht. Es müsste in Placebo kontrollierten Studien längerfristig beobachtet werden, inwiefern sich der SPT auf EN bei länger andauernder Erhaltungstherapie entwickelt bevor durch die Größenabnahme des Hautpricktests allein auf die sich etablierende bzw. etablierte Toleranz geschlossen werden kann.

Die Größe des SPT mit Erdnuss vor Beginn der OIT scheint eine positiv prädiktive Aussagekraft bezüglich der Toleranzentwicklung auf Erdnuss zu haben. Insgesamt drei unserer Studienpatienten wiesen zu allen drei SPT Zeitpunkten (V1, V11 und V12) einen positiven SPT, jedoch mit kleinerem Quaddel Durchmesser nach SPT mit Erdnuss als den nach der Positivkontrolle mit Histamin, auf. Alle drei Patienten hatten eine atopische Dermatitis und kein Asthma Bronchiale, eine allergische Rhinokonjunktivitis war bei zwei der drei Patienten vorhanden. Zwei dieser drei Patienten mit kleinerem SPT auf Erdnuss erwiesen sich nach Beendigung der Studie als tolerant auf Erdnuss. Ein prädiktiver Faktor für eine komplette und lang anhaltende klinische Toleranz könnte somit die Symptomkombination aus einem EN spez. IgE  $< 27\text{kU/l}$ , einem SPT auf EN  $<$  der Positivkontrolle und der vorbestehenden Diagnose einer atopischen Dermatitis bei fehlender pulmonaler Beteiligung sein (Pat. 28 und 30). Eine Polysensibilisierung auf weitere Allergene oder eine saisonale ARK scheinen keine Rolle zu spielen. Es sollte in groß angelegten Studien, Placebo kontrolliert und doppelt blind überprüft werden, ob der Ausgangs SPT tatsächlich eine Auskunft über die sich später entwickelnde Toleranz hat und ob durch den SPT in Verbindung mit einem niedrigen EN spez. IgE ggf. geeignete Patienten für die EN Rush Therapie

herausgefiltert werden können, um diesen den langen Steigerungsweg in der Zukunft zu sparen.

#### **4.2.5 Etablierung einer langfristigen Toleranz gegenüber Erdnuss durch Langzeit OIT?**

Bei drei der 14 Patienten, welche die Studie beendeten, kam es nach zweiwöchiger Erdnusskarenz im Rahmen der doppelt blinden Reprovokation mit max. 4 g EN am Ende der Studie zu keinerlei allergischen Reaktionen. Diese Patienten kann man dementsprechend als tolerant gegenüber Erdnuss einschätzen. Weitere fünf Patienten vertrugen bei der Abschluss DBPCFC eine höhere EN Dosis als diejenige, die sie vor der 14 tägigen Karenz als Erhalt Dosis eingenommen haben und sind somit als desensibilisiert gegenüber dem EN Allergen anzusehen. Beiden Patientenkollektiven empfehlen wir weiterhin einen regelmäßigen Verzehr kleinerer Erdnussmengen um die bereits etablierte teilweise Toleranz/ Desensibilisierung aufrecht zu erhalten.

Bei drei Patienten wurde bei der abschließenden DBPCFC eine geringere EN Einzeldosis als die vorangegangene Erhaltungsdosis erreicht, wobei die kumulative Dosis der vorhergegangenen Erhaltungsdosis entsprach. Dies werten wir als ein Durchbrechen der vorher entwickelten Toleranz gegenüber Erdnüssen durch die zweiwöchige Erdnusskarenz vor der Reprovokation. Bei diesen Patienten erachten wir es als überaus wichtig, dass sie weiterhin eine tägliche Erhaltungsdosis einnehmen um sich vor akzidentiell aufgenommenen kleineren Erdnussmengen zu schützen.

Anzunehmen ist, dass der von uns gewählte Zeitraum von acht Wochen für die EN – Erhaltungsdosis eventuell zu kurz gewesen ist um eine komplette LZ Toleranzentstehung bei allen 14 Patienten auch nach längeren Einnahmepausen zu gewährleisten. Dafür sprechen auch die sehr variablen Abschluss Ergebnisse unseres Patientenkollektivs, welche auf eine noch instabile Toleranz gegenüber EN nach achtwöchiger Erhaltungsphase hinweisen. Dennoch scheint es generell möglich zu sein durch eine LZ Therapie eine Toleranz gegenüber EN zu entwickeln und wir gehen davon aus, dass eine Verlängerte Erhaltungsphase, mit der täglichen Einnahme einer festen Erdnuss Erhaltungsdosis, zu einer stabileren Toleranz gegenüber Erdnüssen führen würde, wie auch die 2011 veröffentlichte Studie von Anagnostou et al. zeigt. Bei dieser Studie wurden 2 DBPCFCs nach der Erhaltungsphase durchgeführt. Bei der ersten EN DBPCFC nach 6 Wochen Erhaltungstherapie wurde von 54 % der Patienten

2,6 g EN Protein vertragen, während bei der 2. EN DBPCFC nach 30 Wochen Erhaltungstherapie 64 % der Patienten 6,6 g EN Protein vertrugen. Diese Ergebnisse verdeutlichen eindrucksvoll die sich stabilisierende Toleranz gegenüber EN.

Die Annahme, dass sich eine Toleranz auf dem oralen Weg über die gastrointestinale Mukosa etablieren lässt wird durch weitere Studien bestätigt<sup>39,186,203,205,206</sup>. Außer der OIT existieren mittlerweile erste Studien, die die sublinguale Immuntherapie (SLIT) mit Erdnuss bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen anwendet<sup>206</sup>. Diese Studie konnte sicher und mit erfolgsversprechenden Ergebnissen abgeschlossen werden. Es zeigte sich, dass sich die vertragene EN Dosis entsprechend der Dauer der Therapie deutlich erhöhte was durch 3 DBPCFCs (vor Beginn der OIT, nach 44 und 68 Wochen) dokumentiert wurde. Dies bestätigt die von uns aufgestellte Annahme, dass eine Verlängerung der Erhaltungsphase die Toleranzentstehung bei einem größeren prozentualen Anteil der OIT Probanden ermöglichen würde.

Im Rahmen unserer EN LZ OIT Studie konnte aufgrund der geringen Patientenzahl kein laborchemisch- oder klinisch signifikanter prädiktiver Faktor benannt werden, welcher auf diejenigen Patienten die nach 14 tägiger Erdnusskarenz eine Toleranz oder Desensibilisierung gegenüber Erdnüssen aufweisen, hinweisen würde. Ein prädiktiver Faktor für eine komplette und lang anhaltende klinische Toleranz könnte jedoch die Symptomkombination aus einem EN spez. IgE < 27 kU/l, einem SPT auf EN < der Positivkontrolle und der vorbestehenden Diagnose einer atopischen Dermatitis bei fehlender pulmonaler Beteiligung sein. Eine Polysensibilisierung auf weitere Allergene oder eine saisonale ARK scheinen keine Rolle zu spielen.

#### **4.3 Diskussion des Studienaufbaus**

Da unsere Studie zunächst dem Studienaufbau der erfolgreichen Vorgängerstudie der oralen Rush Immuntherapie bei kuhmilchallergischen Kindern<sup>199</sup> folgend als Rush – OIT, mit insgesamt vorgesehenen 5 – 7 stationären Steigerungstagen bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 500 mg gerösteter Erdnuss und direkt daran anschließender achtwöchiger Erhaltungstherapie, geplant war, mussten wir bei Versagen dieser Steigerungsoption spontan ein weiterführendes Studienprogramm in Form der LZ - Steigerung aufstellen. Diese spontane Änderung des Studienprotokolls



bescherte uns verständlicherweise bei einigen wenigen Familien Compliance Probleme, wurde im Allgemeinen jedoch aufgrund des hohen Leidensdrucks der Patienten wie auch ihrer Familien sowie dem Fehlen anderer Therapieoptionen gut angenommen.

Aufgrund der sich nur langsam entwickelnden Toleranz bezüglich der täglichen EN Gaben, wie auch der nur langsam vertragenen Dosiserhöhung, hätten wir eventuell mit der Umstellung des Studienprotokolls ebenfalls den Zeitraum für die Erhaltungsdosis verlängern sollen, um so bei einer noch größeren Anzahl von Patienten eine stabile Toleranz gegenüber Erdnüssen zu etablieren. Des Weiteren wäre sicher ein längerfristig geplantes Follow up der Patienten mit erneuter DBPCFC nach 1 – 2 Jahren Erhaltungsdosis, z.B. bei der Hälfte der Patienten ohne vorherige Pausierung der EN Gaben, bei der anderen Hälfte nach z.B. einer 1 – 2 monatigen Pausierung der Einnahme, zur Überprüfung einer längerfristigen Toleranzentwicklung interessant gewesen.

Wünschenswert ist eine doppelt blinde Folgestudie mit einer höheren Probandenzahl, welche direkt nach der diagnostischen DBPCFC mit dem Langzeit Protokoll beginnen sollte. Bei den Einschlusskriterien ist noch deutlicher auf ein vorbestehendes Asthma bronchiale zu achten, welches im Zweifel bei nicht 100 %iger Einstellung aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate bei diesen Patienten ein Ausschluss Kriterium darstellen sollte.

Der Versuch der Rush – Therapie ist im Nachhinein wenig erfolgsversprechend und durch den einwöchigen stationären Aufenthalt sehr belastend für die Kinder wie auch deren Eltern, könnte aber bei weiterer Überprüfung durch groß angelegte doppelt blind Studien für einige ausgewählte Patienten erwogen werden.

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Rush – OIT bei Erdnussallergie bei den meisten Patienten nebenwirkungsreich und nicht erfolgreich ist. Die Erdnuss OIT dem LZ Protokoll folgend ist eine sichere und effektive Therapieoption bei hoch erdnussallergischen Kindern, unter Ausnahme derjenigen Patienten mit instabilem Asthma bronchiale. Sie ist in der Lage Hochrisikopatienten vor anaphylaktischen Reaktionen bei akzidentieller Aufnahme kleiner Erdnussmengen zu schützen. Des

Weiteren geben der Anstieg der tolerierten Erdnussdosis über den Therapiezeitraum hinweg sowie auch die damit einhergehenden Veränderungen der laborchemischen immunologischen Parameter (Teil einer anderen Promotionsarbeit) Grund zur Annahme, dass durch die orale Langzeit Immuntherapie mit Erdnuss eine anhaltende Toleranz gegenüber Erdnüssen erreicht werden kann. Auch in anderen Studien gibt es hierfür erste Hinweise<sup>39,168,186,203</sup>.

Die erfolgversprechenden Ergebnisse unserer klein angelegten Pilotstudie machen weiterführende Studien bezüglich der oralen Immuntherapie bei erdnussallergischen Kindern, wie sie mittlerweile bereits durch verschiedenste Studienzentren durchgeführt werden, notwendig. Insbesondere doppelt blinde, Placebo kontrollierte Studien mit größeren Patientenzahlen, einer verlängerten Erhaltungstherapie sowie einem längeren Follow up sind zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit vor Etablierung dieser Therapieoption in den ärztlichen Alltag dringend erforderlich. Bis zum Erhalt weiterer Daten und Ergebnisse sollte die orale Immuntherapie mit Erdnüssen daher noch nicht in den klinischen Alltag aufgenommen werden, könnte in Zukunft jedoch eine gute, jedoch aufwendige Therapieoption darstellen.

## 5. LITERATUR

1. Kapus G. [In memory of Clemens v. Pirquet]. *Orvosi hetilap* 1979; **120**(22): 1327-30.
2. Huber B. [100 years of allergy: Clemens von Pirquet--his concept of allergy and his basic understanding of the disease: 2: The Pirquet concept of allergy]. *Wiener klinische Wochenschrift* 2006; **118**(23-24): 718-27.
3. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. [Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2007; **50**(5-6): 701-10.
4. Morita Y, Iwakura H, Ohtsuka H, Kohno Y, Shimojo N. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pacific allergy* 2013; **3**(1): 35-41.
5. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; **111**(6 Pt 3): 1601-8.
6. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**(2): 371-6.
7. Ring J, Mohrenschlager M. Allergy to peanut oil--clinically relevant? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2007; **21**(4): 452-5.
8. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Annals of emergency medicine* 2006; **47**(4): 373-80.
9. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; **62**(8): 857-71.
10. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *The World Allergy Organization journal* 2011; **4**(2): 13-37.
11. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2012; **12**(4): 389-99.
12. Lieberman P, Camargo CA, Jr., Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2006; **97**(5): 596-602.
13. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2000; **30**(8): 1144-50.
14. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**(2): 434-42.
15. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**(3): 536-42.
16. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Archives of disease in childhood* 2002; **86**(4): 236-9.
17. Hompes S, Kohli A, Nemat K, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2011; **22**(6): 568-74.
18. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**(5): 861-6.
19. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**(5): 837-44.
20. Burks AW, Sampson HA. Anaphylaxis and food allergy. *Clinical reviews in allergy & immunology* 1999; **17**(3): 339-60.

21. Sicherer SH, Teuber S, Adverse Reactions to Foods C. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**(5): 1146-50.
22. Worm M, Edenharter G, Rueff F, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; **67**(5): 691-8.
23. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005; **60**(11): 1440-5.
24. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**(5): 871-3.
25. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE, World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in A. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis-a statement of the world allergy organization. *The World Allergy Organization journal* 2008; **1**(7 Suppl): S18-26.
26. Sampson HA, Srivastava K, Li XM, Burks AW. New perspectives for the treatment of food allergy (peanut). *Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut* 2003; (94): 236-44; discussion 44-6.
27. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**(5): 805-19; quiz 20.
28. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**(2 Suppl Mini-Primer): S470-5.
29. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2002; **2**(3): 217-25.
30. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy* 2001; **56**(5): 452-3.
31. Johansson SG. ImmunoCAP Specific IgE test: an objective tool for research and routine allergy diagnosis. *Expert review of molecular diagnostics* 2004; **4**(3): 273-9.
32. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 1994; **5**(1): 11-3.
33. Ring J, Palos-Pfander E. [In atopic eczema in childhood psychosomatic aspects of the parent-child relationship should be considered]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1995; **46**(9): 662-3.
34. Sampson HA. IgE-mediated food intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1988; **81**(3): 495-504.
35. Werfel T. Food allergy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2008; **6**(7): 573-83.
36. Wuthrich B. [Food allergy: definition, diagnosis, epidemiology, clinical aspects]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1996; **126**(18): 770-6.
37. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**(1): 191-3.
38. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; **101**(3): E8.
39. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2011; **41**(9): 1273-81.
40. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **103**(6): 981-9.
41. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. 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? *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012; **42**(8): 1266-72.
42. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**(6): 1053-8.
43. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; **82**(6): 986-97.

44. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; **59**(7): 690-7.
45. Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2009; **9**(4): 379-85.
46. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2007; **45**(4): 399-404.
47. Niggemann B, Schmitz R, Schlaud M. The high prevalence of peanut sensitization in childhood is due to cross-reactivity to pollen. *Allergy* 2011; **66**(7): 980-1.
48. May CD. Are confusion and controversy about food hypersensitivity really necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1985; **75**(3): 329-33.
49. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**(4): 923-9.
50. Caffarelli C, Rico S, Rinaldi L, Povesi Dascola C, Terzi C, Bernasconi S. Blood pressure monitoring in children undergoing food challenge: association with anaphylaxis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2012; **108**(4): 285-6.
51. Povesi Dascola C, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: A clinical view. *Italian journal of pediatrics* 2012; **38**: 43.
52. Wylon K, Hompes S, Worm M. [Exercise-induced anaphylaxis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2013; **64**(2): 97-101.
53. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2007; **7**(3): 264-8.
54. Burks W, Lehrer SB, Bannon GA. New approaches for treatment of peanut allergy: chances for a cure. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2004; **27**(3): 191-6.
55. Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003; **58**(12): 1217-23.
56. Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. *Current allergy and asthma reports* 2007; **7**(3): 175-81.
57. Christie L. Nutrition basics in food allergy. *Current allergy reports* 2001; **1**(1): 80-7.
58. Roy KM, Roberts MC. Peanut allergy in children: relationships to health-related quality of life, anxiety, and parental stress. *Clinical pediatrics* 2011; **50**(11): 1045-51.
59. Knibb RC, Ibrahim NF, Stiefel G, et al. The psychological impact of diagnostic food challenges to confirm the resolution of peanut or tree nut allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012; **42**(3): 451-9.
60. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2006; **17**(8): 601-5.
61. Oberritter H. [Food allergies]. *Zentralblatt fur Hygiene und Umweltmedizin = International journal of hygiene and environmental medicine* 1991; **191**(2-3): 316-26.
62. Orland B, Spary EC. Assimilating knowledge - food and nutrition in early modern physiologies. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences* 2012; **43**(2): 317-22.
63. Hong X, Wang X. Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy. *Seminars in immunopathology* 2012; **34**(5): 655-69.
64. Trendelenburg V, Ahrens B, Wehrmann AK, Kalb B, Niggemann B, Beyer K. Peanut allergen in house dust of eating area and bed--a risk factor for peanut sensitization? *Allergy* 2013; **68**(11): 1460-2.
65. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *The New England journal of medicine* 2015; **372**(9): 803-13.
66. Vuillermin PJ, Ponsonby AL, Saffery R, et al. Microbial exposure, interferon gamma gene demethylation in naive T-cells, and the risk of allergic disease. *Allergy* 2009; **64**(3): 348-53.

67. Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**(4): 817-23.
68. Schaub B, Liu J, Hoppler S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**(4): 774-82 e5.
69. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**(6): 1218-24.
70. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**(2): 420-6.
71. Brand S, Teich R, Dicke T, et al. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**(3): 618-25 e1-7.
72. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**(6): 1301-8; quiz 9-10.
73. Untersmayr E, Scholl I, Swoboda I, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**(3): 616-23.
74. Untersmayr E, Bakos N, Scholl I, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2005; **19**(6): 656-8.
75. Betz M, Fox BS. Prostaglandin E2 inhibits production of Th1 lymphokines but not of Th2 lymphokines. *Journal of immunology* 1991; **146**(1): 108-13.
76. Nwaru BI, Erkkola M, Lumia M, et al. Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. *The British journal of nutrition* 2012; **108**(4): 720-32.
77. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, et al. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**(2): 464-70 e6.
78. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**(6): 1178-84.
79. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006; **61**(8): 1009-15.
80. Li-Weber M, Giaisi M, Treiber MK, Krammer PH. Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *European journal of immunology* 2002; **32**(9): 2401-8.
81. McKeever TM, Lewis SA, Smit H, Burney P, Britton J, Cassano PA. Serum nutrient markers and skin prick testing using data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**(6): 1398-402.
82. Patel S, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Allergy* 2009; **64**(12): 1766-72.
83. Hoppu U, Rinne M, Salo-Vaananen P, Lampi AM, Piironen V, Isolauri E. Vitamin C in breast milk may reduce the risk of atopy in the infant. *European journal of clinical nutrition* 2005; **59**(1): 123-8.
84. Marmsjo K, Rosenlund H, Kull I, et al. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *The American journal of clinical nutrition* 2009; **90**(6): 1693-8.
85. Adams JS. "Bound" to work: the free hormone hypothesis revisited. *Cell* 2005; **122**(5): 647-9.
86. Heine G, Niesner U, Chang HD, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *European journal of immunology* 2008; **38**(8): 2210-8.
87. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European journal of clinical nutrition* 2008; **62**(1): 68-77.
88. Wjst M, Dold S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* 1999; **54**(7): 757-9.
89. Wjst M. Allergy risk of vitamin D supplements has been described in various settings. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**(4): 1065-6; author reply 6.

90. Kong J, Zhang Z, Musch MW, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2008; **294**(1): G208-16.
91. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, American Academy of Pediatrics Committee on N, American Academy of Pediatrics Section on A, Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; **121**(1): 183-91.
92. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; **346**(8982): 1065-9.
93. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *Jama* 2001; **285**(4): 413-20.
94. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; **360**(9337): 901-7.
95. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *Bmj* 2007; **335**(7624): 815.
96. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of P, Children Study T. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *The New England journal of medicine* 2003; **348**(11): 977-85.
97. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**(4): 807-13.
98. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**(1): 77-82 e1.
99. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**(5): 984-91.
100. Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006; **117**(6): 2175-82.
101. Joseph CL, Ownby DR, Havstad SL, et al. Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(5): 1203-10 e5.
102. Kumar R, Caruso DM, Arguelles L, et al. Early Life Eczema, Food Introduction, and Risk of Food Allergy in Children. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology* 2010; **23**(3): 175-82.
103. Kulig M, Luck W, Lau S, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999; **54**(3): 220-8.
104. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 4. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax* 1998; **53**(1): 50-6.
105. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *Jama* 2004; **291**(23): 2847-50.
106. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**(2 Suppl 2): S116-25.
107. Bryant PA, Trinder J, Curtis N. Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nature reviews Immunology* 2004; **4**(6): 457-67.
108. Zhang S, Liu X, Kim JS, et al. Association between short sleep duration and the risk of sensitization to food and aero allergens in rural Chinese adolescents. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2011; **41**(4): 547-55.
109. Robertson DM, Paganelli R, Dinwiddie R, Levinsky RJ. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Archives of disease in childhood* 1982; **57**(5): 369-72.
110. Kumar R. Epidemiology and risk factors for the development of food allergy. *Pediatric annals* 2008; **37**(8): 552-8.
111. Howell WM, Turner SJ, Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. HLA class II DRB1, DQB1 and DPB1 genotypic associations with peanut allergy: evidence from a family-based and case-control study.

- Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1998; **28**(2): 156-62.
112. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(3): 661-7.
113. Liu X, Beatty TH, Deindl P, et al. Associations between total serum IgE levels and the 6 potentially functional variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**(2): 382-8.
114. Brand S, Kesper DA, Teich R, et al. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**(6): 1602-10 e6.
115. White GP, Hollams EM, Yerkovich ST, et al. CpG methylation patterns in the IFN $\gamma$  promoter in naive T cells: variations during Th1 and Th2 differentiation and between atopics and non-atopics. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2006; **17**(8): 557-64.
116. Bhavsar P, Ahmad T, Adcock IM. The role of histone deacetylases in asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**(3): 580-4.
117. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature genetics* 2003; **33 Suppl**: 245-54.
118. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature reviews Genetics* 2007; **8**(4): 253-62.
119. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *The New England journal of medicine* 2008; **359**(1): 61-73.
120. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **103**(5 Pt 1): 717-28.
121. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; **79**(5): 683-8.
122. Host A, Halken S. Epidemiology and prevention of cow's milk allergy. *Allergy* 1998; **53**(46 Suppl): 111-3.
123. Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *Bmj* 1998; **316**(7140): 1271-5.
124. Ostblom E, Lilja G, Pershagen G, van Hage M, Wickman M. Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2008; **38**(8): 1325-32.
125. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 1998; **9**(2): 61-7.
126. Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**(5): 613-7.
127. Wahn U, Bergmann RL, Nickel R. Early life markers of atopy and asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1998; **28 Suppl 1**: 20-1;discussion 32-6.
128. Burks AW, Cockrell G, Stanley JS, Helm RM, Bannon GA. Recombinant peanut allergen Ara h I expression and IgE binding in patients with peanut hypersensitivity. *The Journal of clinical investigation* 1995; **96**(4): 1715-21.
129. Stanley JS, King N, Burks AW, et al. Identification and mutational analysis of the immunodominant IgE binding epitopes of the major peanut allergen Ara h 2. *Archives of biochemistry and biophysics* 1997; **342**(2): 244-53.
130. Koppelman SJ, Knol EF, Vlooswijk RA, et al. Peanut allergen Ara h 3: isolation from peanuts and biochemical characterization. *Allergy* 2003; **58**(11): 1144-51.
131. Burks W, Sampson HA, Bannon GA. Peanut allergens. *Allergy* 1998; **53**(8): 725-30.



132. Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, et al. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *The Journal of clinical investigation* 1999; **103**(4): 535-42.
133. Restani P, Ballabio C, Corsini E, et al. Identification of the basic subunit of Ara h 3 as the major allergen in a group of children allergic to peanuts. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005; **94**(2): 262-6.
134. Beyer K, Morrow E, Li XM, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**(6): 1077-81.
135. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**(4): 1018-9.
136. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2000; **30**(8): 1135-43.
137. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**(6): 1203-7.
138. Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, et al. Food allergy to peanuts in France--evaluation of 142 observations. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1998; **28**(9): 1113-9.
139. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**(2): 417-23.
140. Frank L, Marian A, Visser M, Weinberg E, Potter PC. Exposure to peanuts in utero and in infancy and the development of sensitization to peanut allergens in young children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 1999; **10**(1): 27-32.
141. Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**(5): 1197-202.
142. Valentine AZ, Knibb RC. Exploring quality of life in families of children living with and without a severe food allergy. *Appetite* 2011; **57**(2): 467-74.
143. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2003; **14**(5): 378-82.
144. Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005; **35**(6): 751-6.
145. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; **90**(2): 256-62.
146. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**(6 Pt 1): 744-51.
147. Leung DY, Shanahan WR, Jr., Sampson HA. Response to "effect of anti-IgE therapy in patients with food allergy". *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2003; **91**(6): 515-7.
148. Li XM, Srivastava K, Grishin A, et al. Persistent protective effect of heat-killed *Escherichia coli* producing "engineered," recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**(1): 159-67.
149. Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, et al. The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**(1): 171-8.
150. Brandtzaeg P. Nature and function of gastrointestinal antigen-presenting cells. *Allergy* 2001; **56 Suppl 67**: 16-20.

151. Befus AD, Bienenstock J, Denburg JA. Mast cell differentiation and heterogeneity. *Immunology today* 1985; **6**(10): 281-4.
152. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005; **128**(4): 1089-113.
153. Osborne TB, Mendel LB. The Role of Different Proteins in Nutrition and Growth. *Science* 1911; **34**(882): 722-32.
154. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunological reviews* 2005; **206**: 232-59.
155. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clinical & developmental immunology* 2006; **13**(2-4): 143-57.
156. Chen Y, Inobe J, Marks R, Gonnella P, Kuchroo VK, Weiner HL. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* 1995; **376**(6536): 177-80.
157. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**(1): 3-12; quiz 3.
158. Smith KM, Eaton AD, Finlayson LM, Garside P. Oral tolerance. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000; **162**(4 Pt 2): S175-8.
159. Chase MW. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity. *Journal of bacteriology* 1946; **51**: 643.
160. Strobel S. Oral tolerance, systemic immunoregulation, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; **958**: 47-58.
161. Kopper RA, Odum NJ, Sen M, Helm RM, Stanley JS, Burks AW. Peanut protein allergens: the effect of roasting on solubility and allergenicity. *International archives of allergy and immunology* 2005; **136**(1): 16-22.
162. Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005; **35**(6): 757-66.
163. Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatric research* 1984; **18**(7): 588-94.
164. Virkud YV, Vickery BP. Advances in immunotherapy for food allergy. *Discovery medicine* 2012; **14**(76): 159-65.
165. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007; (1): CD001936.
166. Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**(6): 1406-9.
167. Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(3): 640-6 e1.
168. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**(2): 448-55, 55 e1-5.
169. Dupont C, Soulaïnes P, Lapillonne A, Donne N, Kalach N, Benhamou P. Atopy patch test for early diagnosis of cow's milk allergy in preterm infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010; **50**(4): 463-4.
170. Mondoulet L, Dioszeghy V, Vanoirbeek JA, Nemery B, Dupont C, Benhamou PH. Epicutaneous immunotherapy using a new epicutaneous delivery system in mice sensitized to peanuts. *International archives of allergy and immunology* 2011; **154**(4): 299-309.
171. Bannon GA, Cockrell G, Connaughton C, et al. Engineering, characterization and in vitro efficacy of the major peanut allergens for use in immunotherapy. *International archives of allergy and immunology* 2001; **124**(1-3): 70-2.
172. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Linhart B, et al. A recombinant hypoallergenic parvalbumin mutant for immunotherapy of IgE-mediated fish allergy. *Journal of immunology* 2007; **178**(10): 6290-6.
173. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**(5): 977-83 e1.

174. Wanich N, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**(4): 789-94 e20.
175. Kulis M, Macqueen I, Li Y, Guo R, Zhong XP, Burks AW. Pepsinized cashew proteins are hypoallergenic and immunogenic and provide effective immunotherapy in mice with cashew allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**(3): 716-23.
176. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(5): 1309-10 e1.
177. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(6): 1622-4.
178. Prescott SL, Bjorksten B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**(2): 255-62.
179. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**(6): 1448-54.
180. Bashir ME, Andersen P, Fuss IJ, Shi HN, Nagler-Anderson C. An enteric helminth infection protects against an allergic response to dietary antigen. *Journal of immunology* 2002; **169**(6): 3284-92.
181. Patriarca C, Romano A, Venuti A, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergologia et immunopathologia* 1984; **12**(4): 275-81.
182. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Digestive diseases and sciences* 2007; **52**(7): 1662-72.
183. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; **62**(11): 1261-9.
184. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009; **64**(8): 1218-20.
185. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**(2): 292-300, e1-97.
186. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(3): 654-60.
187. Greenhawt MJ. Oral and sublingual peanut immunotherapy is not ready for general use. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 2013; **34**(3): 197-204.
188. Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, et al. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**(1): 31-2.
189. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy--follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2008; **19**(5): 412-9.
190. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; **59**(9): 980-7.
191. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *The New England journal of medicine* 2012; **367**(3): 233-43.
192. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012; **42**(3): 363-74.
193. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**(1): 83-91 e1.
194. Niggemann B, Wahn U. [Therapy of status asthmaticus in childhood. A current review]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft fur Kinderheilkunde* 1991; **139**(6): 323-9.

195. Tainio VM, Savilahti E. Value of immunologic tests in cow milk allergy. *Allergy* 1990; **45**(3): 189-96.
196. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **84**(6 Pt 2): 1062-7.
197. Host A, Andrae S, Charkin S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; **58**(7): 559-69.
198. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy* 1998; **53**(46 Suppl): 125-30.
199. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**(2): 418-9.
200. Schappi GF, Konrad V, Imhof D, Etter R, Wuthrich B. Hidden peanut allergens detected in various foods: findings and legal measures. *Allergy* 2001; **56**(12): 1216-20.
201. Skripak JM, Wood RA. Peanut and tree nut allergy in childhood. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2008; **19**(4): 368-73.
202. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**(2): 286-91, 91 e1-6.
203. Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014; **383**(9925): 1297-304.
204. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2011; **22**(8): 813-9.
205. Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**(1): 160-6 e3.
206. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**(1): 119-27 e1-7.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ulbricht, Helen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Therapie der Erdnussallergie mittels rush und konventioneller oraler Immuntherapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Helen Ulbricht hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

Blümchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, Shreffler WG, Sampson HA, Niggemann B, Wahn U, Beyer K., „Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis“, J Allergy Clin Immunol., 2010.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Auswahl der möglichen Studienpatienten, Aufklärung, Patientenrekrutierung sowie Durchführung aller klinischen -, diagnostischen - und therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Oralen Immuntherapie mit Erdnuss bei erdnussallergischen Kindern, einschließlich der stationären -, tagesklinischen – und telefonischen ambulanten Weiterbetreuung im Rahmen der Erhaltungsphase und nach Studienende (Anfang 2007 – Ende 2010). Notfall – bzw. Anaphylaxie Schulungen. Datenerhebung, deren Auswertung und Verarbeitung im Rahmen der Studie sowie das Erstellen verschiedenster Diagramme und Tabellen. Vorstellung der Studie und der erhobenen Daten auf ausgewählten Kongressen.

### Publikation 2:

Staden U, Blümchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, Ziegert M, Niggemann B, Wahn U, Beyer K., „Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy“, J Allergy Clin Immunol., 2008.

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Durchführung der Auswahl der möglichen Studienpatienten, Aufklärung, Patientenrekrutierung sowie Beteiligung an der Durchführung aller klinischen -, diagnostischen - und therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Oralen Immuntherapie mit Erdnuss bei kuhmilchallergischen Kindern, einschließlich der stationären -, tagesklinischen – und telefonischen ambulanten Weiterbetreuung im Rahmen der Erhaltungsphase und nach Studienende (Anfang 2007 – Ende 2010). Notfall – bzw. Anaphylaxie Schulungen und Datenerhebung sowie deren Verarbeitung im Rahmen der Studie.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

**"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."**

**"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."**



**"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."**

**"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."**

**"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."**

**"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."**

## **KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE:**

### **Publikation 1:**

„Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis“

Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, Shreffler WG, Sampson HA, Niggemann B, Wahn U, Beyer K.

J Allergy Clin Immunol., 2010.

### **Publikation 2:**

„Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy“

Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, Ziegert M, Niggemann B, Wahn U, Beyer K.

J Allergy Clin Immunol., 2008.

## **DANKSAGUNG:**

Die vorliegende Arbeit wäre ohne den Rat und die Unterstützung vieler anderer Beteiligter nicht möglich gewesen.

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Wahn, dem damaligen Direktor der Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie an der Charité in Berlin für die Möglichkeit danken, in seiner Klinik zu promovieren und meine Weiterbildung im Fach der Kinder- und Jugendmedizin unter seiner fachkundigen Leitung beginnen zu können.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Kirsten Beyer, der Leiterin der Sektion „Kinderallergologisches Studienzentrum“, für die Bereitstellung des Themas der vorliegenden Dissertation sowie deren Betreuung. Bedanken möchte ich mich für ihre umfassende Unterstützung bei der Klärung von Problemen und ihrem außergewöhnlich großen Engagement während der Entstehung dieser Arbeit und darüber hinaus.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich vor allem bei Frau PD Dr. med. Katharina Blümchen. Sie hat mich geduldig in das Thema, wie auch in die wissenschaftliche Arbeit eingearbeitet und mir jederzeit engagiert, fachlich und kompetent bei der Lösung auftretender Probleme zur Seite gestanden.

Bedanken möchte ich mich des Weiteren bei Frau Dipl. Ernährungswissenschaftlerin und Diätassistentin Kerstin Dobberstein und Frau Diätassistentin Mandy Ziegert für die tolle Zusammenarbeit, ihre tatkräftige Unterstützung, sei es bei der Blindung der Studie, der Zubereitung der Erdnussdosen, oder bei der Beratung in anderen, ernährungswissenschaftlichen Fragen. Ebenfalls möchte ich mich bei allen beteiligten technischen Assistenten im Labor für die Auswertung unserer Blutproben bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen anderen, ärztlichen und nicht ärztlichen, Mitarbeitern und ehemaligen Mitarbeitern der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie für die gute Zusammenarbeit und tatkräftige fachliche Unterstützung in allen klinischen und wissenschaftlichen Belangen. Sie haben mich in der Wahl des Fachbereichs „Kinder - und Jugendmedizin“ für meine zukünftige ärztliche Tätigkeit bestärkt und mir große Freude an der Arbeit vermittelt.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei unseren Probanden und deren Familien bedanken. Ohne sie und ihre Bereitschaft an dieser aufwendigen Studie im Dienste der Wissenschaft mitzuwirken wäre diese Arbeit niemals zustande gekommen!

Mein ganz besonderer Dank gilt zu guter Letzt meinen Freunden und meiner Familie, besonders meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben Medizin zu studieren, die immer an mich geglaubt -, mich aufgebaut - und mich in allen Belangen unterstützt haben, sowie meinem Freund, der mich immer wieder dazu motiviert hat diese Arbeit zu beenden.

Vielen Dank!