

DISSERTATION

Gegenüberstellung der Sicherheitsprofile einer strikten versus gelockerten Eliminationsdiät bei Kindern und Jugendlichen mit Erdnuss- oder Schalenfruchtallergie

Safety profile comparison of a strict versus a liberated elimination diet in children and adolescents with peanut or tree nut allergy

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nathalie Unterleider

Erstbetreuung: Prof. Dr. Kirsten Beyer

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung	VII
Abstract	IX
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologische Einordnung der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie	1
1.2 Immunologische Grundlagen einer Nahrungsmittelallergie	3
1.2.1 Entstehung einer Nahrungsmittelallergie	3
1.2.2 Wirkungsweise der oralen Toleranz	6
1.2.3 Hintergründe einer gestörten oralen Toleranz	7
1.3 Charakterisierende Parameter der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie	8
1.3.1 Relevante Allergenkomponenten.....	8
1.3.2 Klinische Parameter	10
1.4 Diagnostik der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie	11
1.4.1 Nachweisverfahren einer allergischen Sensibilisierung.....	12
1.4.2 Nachweisverfahren einer klinischen Relevanz.....	12
1.5 Aktuelles Behandlungskonzept der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie.....	13
1.6 Zukünftige Therapiemöglichkeiten bei Nahrungsmittelallergien.....	14
1.6.1 Die orale Immuntherapie für Erdnuss	15
1.6.2 Klinische Studienlage zur oralen Immuntherapie	15
1.6.3 Die gelockerte Eliminationsdiät - eine innovative Behandlungsmethode?	17
1.7 Zielsetzung.....	19
1.7.1 Hypothesen	20
2. Material & Methoden	21
2.1 Ethikantrag und Datenschutz	21
2.2 Studienkollektiv	21
2.2.1 Rekrutierung.....	21
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.3 Studiendesign	23
2.3.1 Randomisierung	24
2.3.2 Eingangsvsited (V1)	24
2.3.3 Telefonanrufe (PC1 - PC4)	25
2.3.4 Zwischenvisiten (V2 - V3).....	25
2.3.5 Abschlussvisite (V4)	26
2.4 Orale Nahrungsmittelprovokation.....	27
2.4.1 Ablauf der Provokation.....	27

2.4.2	Abbruch der Provokation.....	28
2.4.3	Bewertung der Schweregradeinstellung	29
2.5	Klinische Untersuchungsmethoden	31
2.6	Biochemische Analyse.....	32
2.6.1	Blutentnahme	32
2.6.2	Biomaterial.....	32
2.7	Studienspezifische Datenerhebung	33
2.8	Ernährungsintervention	34
2.8.1	Aufbau der gelockerten Eliminationsdiät.....	34
2.8.2	Produktauswahl und Mengenerhebung.....	34
2.9	Sicherheitsprofil.....	38
2.9.1	Studientagebuch	38
2.9.2	Erfassung von unerwünschten Ereignissen	39
2.9.3	Reduktion der Interventionsdosis	40
2.9.4	Compliance.....	41
2.9.5	Vorzeitiger Studienabbruch	41
2.10	Datenmanagement	42
2.11	Statistische Auswertung.....	42
3.	Ergebnisse	43
3.1	Studienkollektiv	43
3.1.1	Anamnetische und klinische Charakteristika	45
3.1.2	Charakteristika unter Berücksichtigung des studienspezifischen Allergens	46
3.2	Interventionsbedingte allergische Reaktionen.....	46
3.2.1	Anzahl der interventionsbedingten allergischen Reaktionen.....	46
3.2.2	Kumulative Inzidenz der interventionsbedingten AEIs	48
3.2.1	Schweregrad und Medikation.....	49
3.3	Anpassung der Studienintervention	51
3.4	Akzidentielle Ereignisse.....	53
3.4.1	Anzahl der akzidentiellen Ereignisse	53
3.4.2	Auftreten der akzidentiellen AEIs im Kontext des Studienverlaufes.....	54
3.4.3	Kumulative Inzidenz der akzidentiellen AEIs.....	55
3.4.4	Schweregrad und Medikation.....	56
4.	Diskussion	58
4.1	Methodik.....	58
4.1.1	Studiendesign	58
4.1.2	Studienintervention	59
4.1.3	Einordnung in den aktuellen Forschungskontext.....	60
4.2	Studienkollektiv	61
4.2.1	Einordnung der Charakteristika	62
4.2.2	Studienspezifisches Allergen	62
4.3	Interventionsbedingte allergische Reaktionen.....	63
4.3.1	Häufigkeit	63

4.3.2	Einordnung in den Studienverlauf	64
4.3.3	Schweregrad und Medikation.....	65
4.3.4	Anpassung der Studienintervention	67
4.4	Akzidentielle Verzehrereignisse	68
4.4.1	Häufigkeit	68
4.4.2	Einordnung in den Studienverlauf	69
4.4.3	Schweregrad und Medikation.....	70
5.	Fazit	72
5.1	Die gelockerte Eliminationsdiät – eine sichere Behandlungsmethode?	72
5.2	Schlussfolgerung	74
	Literaturverzeichnis	75
A.	Anhang.....	91
A.1	Anhang Methodenteil	91
A.1.1	Gelockerte Eliminationsdiät	91
A.1.2	Studientagebuch	99
A.1.3	Dokumentation von unerwünschten Ereignissen.....	104
	Eidesstattliche Versicherung	111
	Curriculum Vita	112
	Danksagung	115
	Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin	116

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.1: DIFFERENZIERUNG VON NAHRUNGSMITTELUNVERTRÄGLICHKEITEN	2
ABBILDUNG 1.2: VEREINFACHTES SCHEMA DER ENTSTEHUNG EINER IGE-VERMITTELTEN NAHRUNGSMITTELALLERGIE	5
ABBILDUNG 1.3: FLUSSSCHEMA ZUM DIAGNOSEVERFAHREN BEI VERDACHT AUF EINE NAHRUNGSMITTELALLERGIE	11
ABBILDUNG 2.1: STUDIENDESIGN DER TINA-STUDIE.....	23
ABBILDUNG 3.1: FLUSSDIAGRAMM ZUM PATIENT:INNENEINSCHLUSS	44
ABBILDUNG 3.2: PATIENT:INNENBEZOGENE ANZAHL DER INTERVENTIONSBEDINGTEN ALLERGISCHEN REAKTIONEN	47
ABBILDUNG 3.3: KUMULATIVE INZIDENZ DER INTERVENTIONSBEDINGTEN AEIS	48
ABBILDUNG 3.4: PATIENT:INNENBEZOGENE ANZAHL DER AKZIDENTIELLE AEIS	53
ABBILDUNG 3.5: AUFTRETEN DER AKZIDENTIELLE AEIS BEZOGEN AUF DIE STUDIENZEIT	54
ABBILDUNG 3.6: KUMULATIVE INZIDENZ DER AKZIDENTIELLEN AEIS	55
ABBILDUNG 3.7: SCHWEREGRAD DER AKZIDENTIELLEN AEIS	57
ABBILDUNG A.1: MESSLÖFFEL ZUR ABMESSUNG DER INTERVENTIONSPRODUKTE	91
ABBILDUNG A.2: MESSBECHER ZUR ABMESSUNG DER INTERVENTIONSPRODUKTE	91

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1.1: RELEVANTE EINZELALLERGENE ZUR CHARAKTERISIERUNG EINER ERDNUSS- UND SCHALENFRUCHTALLERGIE	10
TABELLE 2.1: STRATIFIZIERUNGSSCHEMA DER RANDOMISIERUNG	24
TABELLE 2.2: TITRATIONSSTUFEN DER ORALEN NAHRUNGSMITTELPROVOKATION	28
TABELLE 2.3: MODIFIZIERTER SAMPSON SCORE ZUR EINTEILUNG ALLERGISCHER SYMPTOME.....	30
TABELLE 2.4: MURARO SCORE ZUR EINTEILUNG ALLERGISCHER SYMPTOME	31
TABELLE 2.5: ÜBERSICHT DER DURCHFÜHRTEN STUDIENMAßNAHMEN	33
TABELLE 2.6: BERECHNUNGSTABELLE DER VERZEHRSMENGEN DES INTERVENTIONSPRODUKTES KORO BIO ERDNUSSDRINK.....	37
TABELLE 2.7: BERECHNUNGSTABELLE DER VERZEHRSMENGEN DES INTERVENTIONSPRODUKTES HEIMATGUT QUINOA-ERDNUSSFLIPS	37
TABELLE 2.8: MÖGLICHE SCHWELLENWERTREDUKTION BEI NICHTVERTRAGEN DER STUDIENINTERVENTION.....	40
TABELLE 3.1: PARAMETER ZUR BESCHREIBUNG DER PATIENT:INNENCHARAKTERISTIK	45
TABELLE 3.2: PARAMETER ZUR CHARAKTERISIERUNG DER PATIENT:INNEN ENTSPRECHEND DES STUDIENALLERGENS.....	46
TABELLE 3.3: ÜBERSICHT DER AEI NACH INTERVENTIONSVERZEHR INNERHALB DER GELOCKERTEN ELIMINATIONSDIÄT	49
TABELLE 3.4: CHARAKTERISTIKA DER INTERVENTIONSBEDINGTEN ALLERGISCHEN REAKTIONEN MIT OBJEKTIVER SYMPTOMATIK.....	50
TABELLE 3.5: MAßNAHMEN ZUR DOSISREDUKTION AUFGRUND VON NICHTVERTRAGEN DER INTERVENTIONSGABEN	52
TABELLE 3.6: ÜBERSICHT DER AKZIDENTIELLEN EREIGNISSE	56
TABELLE A.1: INTERVENTIONSMENGEN INNERHALB DER GELOCKERTEN ELIMINATIONSDIÄT	96
TABELLE A.2: PRODUKTÜBERSICHT DER GELOCKERTEN ELIMINATIONSDIÄT.....	97
TABELLE A.3: RUNDUNGSREGELN INNERHALB DER INTERVENTIONSMENGENBERECHNUNG	98

Abkürzungsverzeichnis

(s)IgE	(spezifisches) Immunglobulin E (Antikörper)
(s)IgG	(spezifisches) Immunglobulin G
AEI	Unerwünschtes Ereignis von Interesse (Adverse Event of Interest)
APC	Antigen-präsentierende Zellen
DAAB	Deutscher Allergie- und Asthmabund
DBPCFC	Doppelblinde, Placebo-kontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
EASI	Eczema Area and Severity Index
EPIT	Epikutane Immuntherapie
FDA	U.S. Food and Drug Administration
Foxp3	Forkhead-Box-Protein P3 (Transkriptionsfaktor)
GALT	Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe (gut associated lymphoid tissue)
HPT	Hautpricktest
IFN- γ	Interferon γ
IL	Interleuktin
iTreg	allergenspezifische Treg-Zellen
LTP	Lipidtransportprotein
OAS	Orale Allergiesymptome
OIT	Orale Immuntherapie
PC	Telefonanruf (Phone Call)
PD	Protokollabweichung (Protocol Deviation)
RfB	Referenzinstitut für Bioanalytik
SAE	Schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis (Severe Adverse Event)
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
SOPs	Standardisierten Handlungsanweisungen (Standard Operating Procedures)
TGF- β	Transforming Growth Faktor β
Th0	Naive CD4 ⁺ -T-Zellen (Th0-Zellen)
Th1	T-Helferzelle Typ 1
Th2	T-Helferzelle Typ 2
TINA	Förderung der Toleranzentwicklung durch „Nicht-Vermeidung“ zur Verhinderung einer persistierenden Nahrungsmittelallergie (Tolerance Induction through Non-Avoidance to prevent persistent food allergy)
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor α
Treg	Regulatorische T-Zellen
V	Visite

Zusammenfassung

Einleitung: Die Nahrungsmittelallergie ist eine verbreitete Erkrankung, wobei Erdnüsse und Schalenfrüchte zu den häufigsten Auslösern allergischer Reaktionen zählen (1). Das derzeitige Behandlungsregime für Allergiker:innen basiert auf der strikten Allergenmeidung. Währenddessen wird sensibilisierten Patient:innen ohne allergische Symptome ein regelmäßiger Allergenverzehr empfohlen, um eine (Wieder-)Entstehung der Allergie vorzubeugen (1). Im Zuge dessen strebt die gelockerte Eliminationsdiät den regelmäßigen Allergenverzehr kleiner Mengen unterhalb des individuellen Schwellenwertes an, welche die natürliche Toleranzentwicklung fördern soll (1). Vorliegende Ausarbeitung differenziert in diesem Zusammenhang das Sicherheitsprofil einer gelockerten versus strikten Eliminationsdiät. Erzielt die gelockerte Eliminationsdiät neben einer klinischen Wirksamkeit ebenso ein gutes Sicherheitsprofil, könnte dies zur Reformation bisheriger Behandlungsformen beitragen.

Methoden: Kinder mit klinisch manifester Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie, die auf größere Allergenmengen reagieren (Verträglichkeit von ≥ 100 mg Nahrungsmittelprotein), wurden in zwei Studienarme randomisiert (Alter: 1 - 13; n = 19). Während die Vermeidungsgruppe (n = 10) ein Jahr eine strikte Eliminationsdiät verfolgte, führte die Verzehrgruppe (n = 9) den regelmäßigen Allergenverzehr in kontinuierlich steigenden Schritten unterhalb des persönlichen Schwellenwertes durch. In einer ersten Zwischenanalyse wurde das Sicherheitsprofil der Verzehrgruppe mithilfe der allergischen Reaktionen nach Interventionsverzehr gemessen. Zur weiteren Evaluierung dienten die akzidentiellen Reaktionen.

Ergebnisse: Innerhalb eines Jahres traten in der Verzehrgruppe insgesamt 82, vor allem subjektive allergische Reaktionen nach Interventionsverzehr auf, wobei 47 von einer Person berichtet wurden. 13 der 82 Reaktionen wurden mit objektiver Symptomatik, primär periorale Urtikaria, beschrieben. Insgesamt kam es zu 4 systemischen Reaktionen, bei denen es sich um Hautreaktionen (Urtikaria/Angioödem) und in einem Fall um respiratorische Symptome handelte mit Sport als Augmentationsfaktor. Trotz der objektiven Nebenwirkungen führten alle Patient:innen die Intervention bis zum Studienende durch. Zudem hatten Patient:innen mit gelockerter Eliminationsdiät seltener akzidentelle Reaktionen mit objektiven Symptomen als Patient:innen mit strikter Eliminationsdiät, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht

signifikant. Hinsichtlich des Schweregrades der akzidentiellen Reaktionen war kein Unterschied festzustellen.

Schlussfolgerung: Aufgrund vorliegender Zwischenanalyse gehen wir zurzeit von einem akzeptablen Sicherheitsprofil für Kinder mit gelockerter Eliminationsdiät aus. Infolgedessen wird die zurzeit laufende Studie wie geplant fortgeführt. Des Weiteren zeichnet sich der Trend ab, dass akzidentelle Reaktionen unter einer gelockerten gegenüber einer strikten Eliminationsdiät weniger häufig auftreten.

Abstract

Introduction: Food allergy is a common condition, with peanuts and tree nuts being among the most frequent elicitors of allergic reactions (1). Currently, the treatment for allergic patients involves completely avoiding the allergen. However, sensitized patients without allergic symptoms are recommended to consume the allergen on a regular basis to prevent (re-)development of food allergy (1). In this context, the liberated diet aims to promote natural tolerance development by consuming low amounts of allergens below the individual threshold level (1). The following evaluation differentiates the safety profile of a liberated diet versus a strict elimination diet. If the liberated diet shows not only clinical efficacy but also a good safety profile, this could lead to improvements in current treatment regimens.

Methods: Children with clinically manifest peanut and/or tree nut allergy who only react to larger allergen amounts (tolerance of ≥ 100 mg food protein) were randomized into two study groups (age: 1 - 13; n = 19). The avoidance group (n = 10) maintained a strict elimination diet for one year, while the consumption group (n = 9) followed regular allergen consumption in continuously increasing amounts below the individual threshold level. In the first interim analysis, the safety profile of the consumption group was measured using allergic reactions after intervention consumption. Accidental reactions were also compared for further evaluation.

Results: During a one-year period, a total of 82, mostly subjective allergic reactions appeared after intervention consumption, with 47 of them reported by one patient. 13 of the 82 reactions occurred with objective symptoms, primarily perioral urticarial. A total of 4 systemic reactions were reported, which involved skin reactions (urticaria/angioedema) and in one case respiratory symptoms with exercise as an augmentation factor. Despite the objective side effects, all patients continued the intervention until the end of the study. Moreover, patients following a liberated diet had fewer accidental reactions with objective symptoms compared to those on a strict elimination diet, but this difference was not statistically significant. There was no difference in the severity of accidental reactions between the two groups.

Conclusion: Based on this preliminary evaluation, we currently assume an acceptable safety profile for children following a liberated diet. Consequently, the ongoing study will continue as planned. Furthermore, there is an emerging trend that accidental reactions are less frequent under a liberated versus a strict elimination diet.

1. Einleitung

Nahrungsmittelallergien – eine Erkrankung, die aufgrund ihrer fortschreitenden Prävalenz zunehmend in das Bewusstsein des öffentlichen Lebens rückt (2-8). In den Industrieländern sind zurzeit bis zu 8 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen von Nahrungsmittelallergien betroffen (9-11). In beiden Altersgruppen zählen Erdnüsse und Schalenfrüchte zu den häufigsten Auslösern allergischer Reaktionen (9-11). Um lebensbedrohliche allergische Reaktionen zu vermeiden, basiert die derzeitige Ernährungsempfehlung unabhängig des persönlichen Schwellenwertes auf einer strikten Allergenmeidung (12, 13). Der adäquate Umgang in diesem Kontext erfordert jedoch ein hohes Maß an ernährungsspezifischem Wissen und Aufklärungsarbeit (14). Im Hinblick auf den steigenden Einsatz verschiedener Nahrungsmittelallergene in der Lebensmittelindustrie wird dadurch nicht nur die Lebensmittelauswahl reduziert, sondern auch die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen beeinträchtigt. Hinzu kommen Angstgefühle und die daraus resultierende Alarmbereitschaft vor allergischen Reaktionen mit unvorhersehbarem Ausmaß (15, 16). Nicht außer Acht zu lassen sind die wirtschaftlichen Kosten, welche durch Gesundheitsleistungen diesbezüglich gedeckt werden müssen (17, 18). In Anbetracht dessen besteht ein essenzieller Handlungsbedarf bei der Suche nach alternativen und vor allem sicheren Umgangs- und Therapieformen in Verbindung mit Nahrungsmittelallergien. Aufgrund der steigenden Prävalenzen und den beeinträchtigenden gesundheitlichen Konsequenzen gilt dies insbesondere für die Erdnuss- und Schalenfruchtallergie.

1.1 Epidemiologische Einordnung der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie

Als Allergie wird eine durch immunologische Mechanismen hervorgerufene Überempfindlichkeitsreaktion bezeichnet (19). Abzugrenzen ist diese von Reaktionen nicht-immunologischen Ursprungs (Abbildung 1.1) (20). Die Prävalenz einer Nahrungsmittelallergie ist bestimmt durch die Art des Allergens sowie von geographischen Gegebenheiten (21). Im Vergleich zu Australien, wo die Prävalenz zur Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie für Säuglinge 10 % und für Kinder und Jugendliche 4 -5 % beträgt, liegt diese für Kinder in den USA bei 8 %, für Erwachsene sogar bei 11 % (6-8). Laut der EuroPrevall-Geburtenkohortenstudie ist entsprechende Prävalenz für Kinder in Europa mit 1,4 - 3,8 % deutlich niedriger (4, 5). Trotz niedrigerer Zahlen im globalen Vergleich scheinen auch in Deutschland die Fälle stetig anzusteigen (22). Die Daten verdeutlichen erneut die Notwendigkeit zur Etablierung

zielführender Handlungsmaßnahmen, welche mögliche Spätfolgen, sowohl auf den Allergieverlauf, als auch auf gesundheitspolitische Strukturen vermindern können.

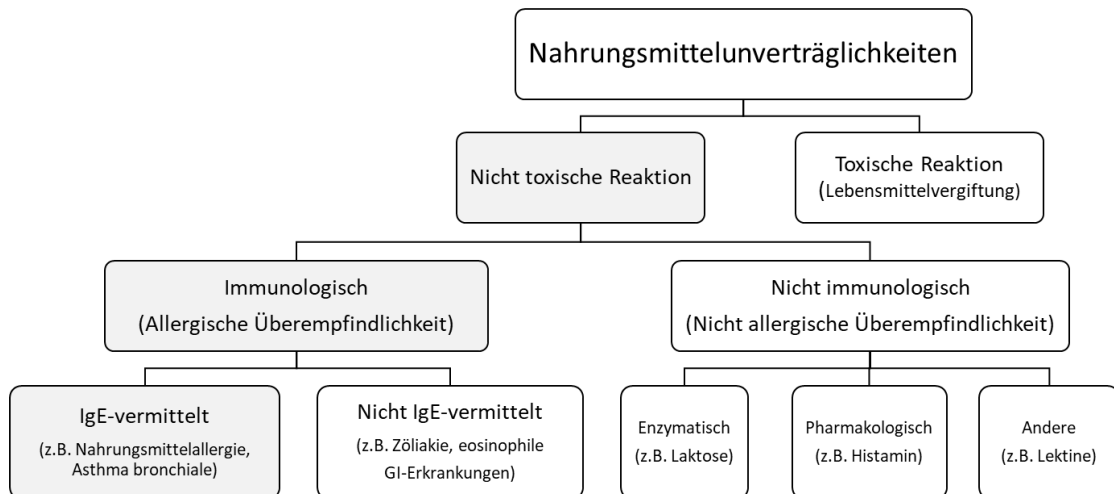


Abbildung 1.1: Differenzierung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Nahrungsmittelunverträglichkeiten können toxische und nicht toxische Reaktionen auslösen. Nicht toxische Reaktionen können durch immunologische oder nicht immunologische Mechanismen begründet sein. Nahrungsmittelallergien sind IgE-vermittelt und zählen zu den allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen (Darstellung modifiziert nach (19, 20)). Abkürzung: Immunglobulin E (IgE).

Die Hintergründe steigender Zahlen in Bezug auf atopische Erkrankungen (atopische Dermatitis, Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis) sind noch nicht geklärt. Derzeit werden unterschiedliche Gründe wie die Hygienehypothese, Mutationen des Filaggrin-Gens, Umweltfaktoren, die ethnische und demographische Herkunft sowie Ernährungsgewohnheiten diskutiert (Kapitel 1.2.3) (19, 23-25). Leidet ein Elternteil oder Geschwisterkind an einer atopischen Erkrankung, so besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie (26, 27). Zudem ist eine bei Säuglingen und Kindern diagnostizierte atopische Dermatitis Prädiktor für die spätere Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie oder einer weiteren atopischen Erkrankung. Ein Dominoeffekt, der als „atopischer Marsch“ bezeichnet wird (26, 28-30).

Die Hühnerei- und Kuhmilchallergie treten am häufigsten im frühkindlichen Alter auf. Aktuelle Studien zeigen, dass 50 % der Kinder mit einer Hühnerei- und 57 % der betroffenen Kinder mit einer Kuhmilchallergie innerhalb eines Jahres eine klinische Toleranz entwickeln (31, 32). Grund hierfür könnte eine konstante orale Exposition geringer Mengen an Hühnerei und Kuhmilch in der alltäglichen Ernährung sein (33). Im Gegensatz dazu bleibt diese natürliche

Toleranzentwicklung für Erdnuss- und Schalenfruchtallergiker:innen meistens aus und die entsprechenden Allergien bis ins hohe Alter bestehen. *Peters et al.* zeigten 2015, dass die Entwicklung einer oralen Toleranz innerhalb von drei Jahren für Kinder mit einer Erdnussallergie nur 22 % beträgt. Für Schalenfrüchte liegt die Prognose zur natürlichen Toleranzentwicklung bei 10 % (34, 35). Basierend auf bereits durchgeführten klinischen Studien verlagert sich Prävention- und Therapieschwerpunkt für Nahrungsmittelallergien von der strikten Eliminationsdiät hin zur Exposition mit Nahrungsmittelallergenen (6, 36-42). Zudem ist 2020 durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) die erste orale Immuntherapie (OIT) für Kinder und Jugendliche im Alter von vier bis 17 Jahren als zugelassene Behandlungsmethode genehmigt worden (43, 44). Zwar sind immunologische Mechanismen, molekulare Komponenten sowie das klinische Krankheitsbild für Erdnuss- bzw. Schalenfruchtallergien vergleichbar, dennoch müssen sie separat untersucht und entsprechende immuntherapeutischen Behandlungsformen analysiert werden.

1.2 Immunologische Grundlagen einer Nahrungsmittelallergie

Einer Immunglobulin E (IgE) -vermittelten Nahrungsmittelallergie liegt eine Dysregulation des Immunsystems zugrunde, welche durch eine pathologische Überschussreaktion des adaptiven Immunsystems ausgelöst wird und eine gestörte orale Toleranz gegenüber dem entsprechenden Allergen zur Folge hat (19). Die pathophysiologischen Ursachen hierfür werden im folgenden Kapitel erläutert.

1.2.1 Entstehung einer Nahrungsmittelallergie

Die Pathogenese einer Nahrungsmittelallergie setzt sich aus zwei Phasen zusammen: (I) die Sensibilisierungsphase (Erstkontakt mit einem Nahrungsmittelprotein) und (II) die Effektorphase (Manifestation der Allergie) (45).

Der Erstkontakt mit einem potenziellen Nahrungsmittelallergen erfolgt nach Verzehr des Allergens im gastrointestinalen Lumen. Dort bindet es an B-Zell-Rezeptoren und wird als Antigen-präsentierende Zelle (APC) aufgenommen (46). Es wird davon ausgegangen, dass eine Sensibilisierung bei Kindern mit gestörter Hautbarrierefunktion ebenfalls kutan erfolgen kann, wobei nach Hautkontakt des Allergens die Bindung als APC über die Epidermis mittels Langerhans Zellen erfolgt (47, 48). In beiden Fällen erfolgt anschließend eine Übertragung der Peptidfragmente (Antigen) auf den Haupt-Histokompatibilitätskomplex MHC-II, wodurch sie

an der B-Zell-Oberfläche präsentiert werden (46). Eine Bindung des Th0-Zell-Rezeptors mit dem MHC-II-Antigen-Komplex führt zur Aktivierung von Th0-Zellen (naive CD4⁺-T-Zellen), welche abhängig des primär vorherrschenden Zytokinmilieus in Subpopulationen differenzieren können (46, 49). Unter Anwesenheit von Interleukin-12 (IL-12) erfolgt die Ausdifferenzierung von Th0- zu T-Helferzellen Typ 1 (Th1-Zellen), welche für die zellvermittelte Immunantwort sowie die Ausschüttung von IL-2, Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) und Interferon γ (IFN- γ) verantwortlich sind (50). In Anwesenheit von IL-4 und IL-13 erfolgt eine Differenzierung zu allergenspezifischen Th2-Zellen, welche wiederum die Sekretion von IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 und IL-13 bedingen. Sie unterstützen die humorale und allergische Immunantwort und beteiligen sich bei der Abwehr von Parasiten (46, 50-52). Zudem aktivieren sie B-Lymphozyten, welche anschließend zu B-Gedächtniszellen und IgE-sezernierenden Plasmazellen reifen. Es erfolgt die Bildung und Freisetzung von allergenspezifische IgE-Antikörper (sIgE), welche an Oberflächenrezeptoren von Mastzellen der Haut und Schleimhäuten sowie an die im Blut zirkulierenden basophilen Granulozyten binden (Sensibilisierungsphase) (46, 50).

Die orale oder kutane Sensibilisierung gegen ein Allergen zieht keine klinische Symptomatik mit sich, ist allerdings Voraussetzung für die nachfolgende Effektorphase, welche die erneute Allergenexposition beschreibt und zu lokalen oder systemischen allergischen Soforttypreaktionen führen kann (45, 47). Hierzu koppelt sich das Allergen nach Exposition mit den spezifischen IgE-Antikörpern, welche wiederum an den hochaffinen IgE-Rezeptor Fc ϵ RI auf einer Mastzelle oder einem basophilen Granulozyten binden (46). Die Quervernetzung benachbarter IgE-Moleküle (Cross-Linking) führt zur Initiierung einer intrazellulären Signalkaskade, welche Mastzellen und basophile Granulozyten aktiviert und eine Degranulation auslöst (53). Es folgt die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus den Zellvesikeln. Die proinflammatorischen und vasoaktiven Mediatoren wie u.a. Histamin, Prostaglandine, Heparin und Zytokine können auf unterschiedliche Organe eine spezifische Wirkung ausüben und bei entsprechenden Patient:innen eine klinische Symptomatik hervorrufen (Effektorphase) (Abbildung 1.2) (27, 46, 51).

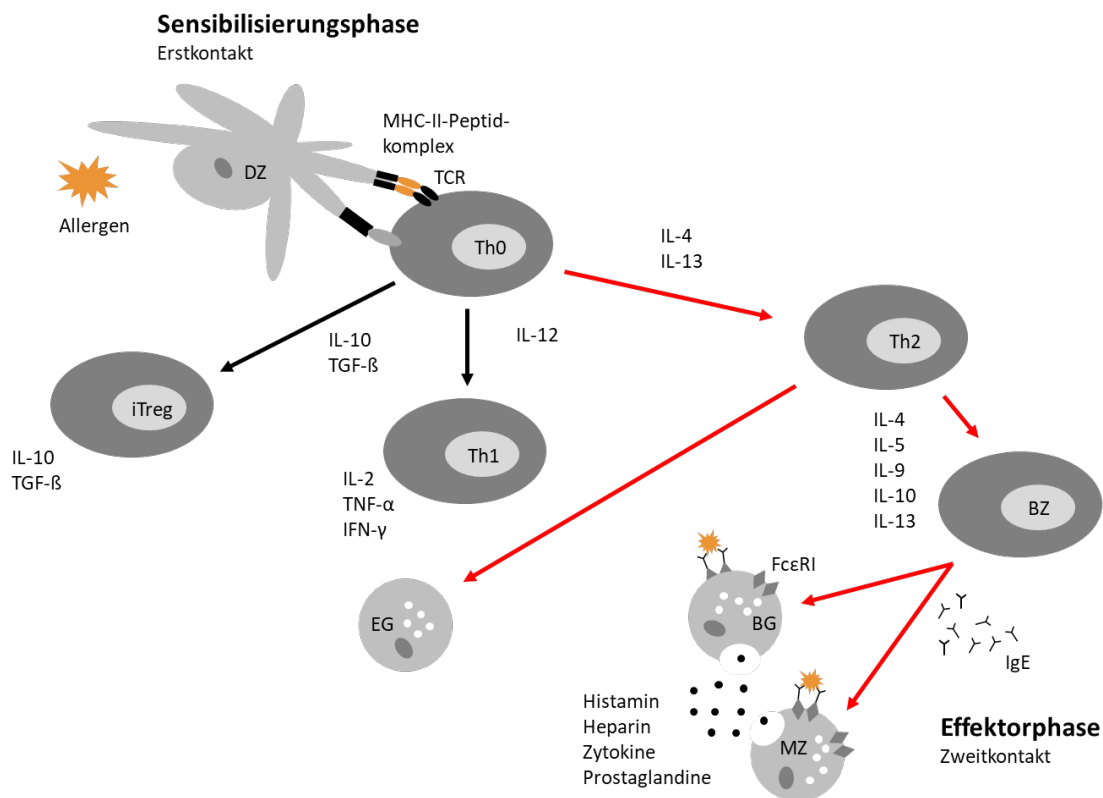


Abbildung 1.2: Vereinfachtes Schema der Entstehung einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie

Die Pathogenese einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie teilt sich in Sensibilisierungs- und Effektorphase (rote Pfeile) (Darstellung modifiziert nach (27, 46)). Abkürzungen: basophile Granulozyten (BG), B-Zellen (BZ), dendritische Zellen (DZ), eosinophile Granulozyten (EG), Mastzelle (MZ), naive CD4⁺-T-Zellen (Th0), T-Helferzelle Typ 1 (TH1), T-Helferzelle Typ 2 (Th2), hochaffiner IgE-Rezeptor (Fc ϵ RI), CD4⁺-T-Zell-Rezeptor (TCR), Immunglobulin E (Antikörper) (IgE), Interleukin (IL), Interferon γ (IFN- γ), Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α), Transforming Growth Faktor β (TGF- β).

Normalerweise herrscht zwischen der Ausdifferenzierung der T-Populationen ein Gleichgewicht (46). Die sekretierten Zytokine der Th1- und Th2-Zellen lösen eine gegenseitige Distinktion aus, wodurch eine wechselseitige Immunregulation gegeben ist, indem die notwendige Immunabwehr gegenüber Pathogenen gewährleistet und gleichzeitig überflüssige Immunantworten vermieden werden (52). Außerdem können allergenspezifische Treg-Zellen (iTreg), welche in Gegenwart von IL-10 und Transforming Growth Faktor β (TGF- β) ausdifferenziert werden, ebenfalls zur Regulation der Th1- und Th2-Immunantwort beitragen (27, 46). Bei Patient:innen mit einer Nahrungsmittelallergie ist die beschriebene Balance gestört, was eine Th2-Kumulation zur Folge hat (46, 51).

1.2.2 Wirkungsweise der oralen Toleranz

Durch orale Exposition ist die menschliche Schleimhaut jährlich über eine Billionen von unterschiedlichen Mikroorganismen und etwa 100 kg Nahrungsproteinen, darunter potentielle Nahrungsmittelallergene, ausgesetzt (46, 53). Die mukosale Homöostase (orale Toleranz) verhindert durch spezifische Nichtreaktivität nach oraler Exposition von harmlosen Antigenen die humorale und zelluläre Immunantwort gegenüber Nahrungsmittelproteinen (53, 54). Grundlage hierfür stellt die Funktionsweise des darmassoziierten lymphatischen Gewebes (GALT) dar (53). Das allergene Potential von Nahrungsmittelproteinen kann bereits durch den niedrigen pH-Wert im Magen sowie die anschließenden enzymatischen Verdauungsprozesse reduziert werden (27, 45). Anschließend fungieren die intestinalen Epithelzellen im Darmlumen als mechanische Barriere zum Schutz vor Fremdkörpern (53). Darüber hinaus wird das Eindringen in die Mukosa durch Bindung des Allergens an das von intestinalen Plasmazellen sekretiertes IgA erschwert (46). Die wichtigste Funktion der oralen Toleranzinduktion wird allerdings der spezifischen Immunsuppression des adaptiven Immunsystems zugeschrieben, welche durch niedrige Antigenosis mithilfe von Treg (Differenzierung aus naive CD4⁺-T-Zellen) induziert werden („low dose tolerance“) (53, 55, 56). Für die Expression von Treg ist der Transkriptionsfaktor Forkhead-Box-Protein P3 (FoxP3) verantwortlich. Defekte des FoxP3-Gens können funktionale und quantitative Änderungen der Treg-Zellen verursachen, welche im Zusammenhang mit Immundefiziten stehen. Treg-Zellen, welche im Rahmen der Th0-Zelldifferenzierung gebildet werden, stehen in Assoziation mit der natürlichen Toleranzentwicklung (27, 49). *Schreffler et al.* konnten zeigen, dass Kinder mit nicht-IgE-vermittelter Kuhmilchallergie, die später eine natürliche Toleranz entwickelten, eine größere Menge an zirkulierenden Treg-Zellen aufwiesen als diejenigen, mit noch bestehender Allergie (57). Zudem wurde eine Ausdifferenzierung in iTreg-Zellen im Mausmodell mit einhergehender oraler Toleranz assoziiert (54, 58). Im Gegensatz dazu führen hohe Antigenosen zu immunologischer Nicht-Reaktivität (Anergie) oder Deletion (Apoptose) von spezifischen Lymphozyten („high dose tolerance“) (56). Eine Anergie entsteht durch fehlende Signale während der Interaktion der T-Zell-Aktivierung mit APCs (56). Der anergene Zustand verhindert die Proliferation sowie die Differenzierung der T-Zellen mit entsprechender Zytokinausschüttung. Die Folge ist eine ausbleibende Immunantwort auf das entsprechende Allergen (52).

1.2.3 Hintergründe einer gestörten oralen Toleranz

Warum ein Nahrungsmittelprotein zum Allergen und somit die orale Toleranz gestört wird, ist noch nicht final geklärt. Die Entwicklung einer Allergie kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden (59). Ethnizität, eine positive atopische Familiengeschichte sowie das männliche Geschlecht stehen in Assoziation mit dem Auftreten einer Nahrungsmittelallergie (24, 60-62). Allergen wirkende Nahrungsmittelproteine sind glykolysiert, hitzestabil und besitzen ein kleines Molekulargewicht (10 – 70 kDa). Gemeinsam mit einer hohen Stabilität gegenüber enzymatischer Verdauung begünstigen die charakterisierenden Parameter der Allergene die Aufnahme in den Gastrointestinaltrakt (63). Es wird vermutet, dass es im Säuglings- und Kindesalter durch einen Anstieg an verbesserten Hygienemaßnahmen sowie durch den vermehrten Gebrauch von Antibiotika zu einer reduzierten Konfrontation mit Pathogenen kommen kann, welches das T-Zell-Gleichgewicht verschieben lässt (19, 27). Faktoren wie Stress, neue Ernährungsweisen und Adipositas können ebenfalls die Allergieentwicklung in industrialisierten Ländern begünstigen (64). Das Zusammenspiel von Umweltfaktoren, welche sowohl die Verschmutzung der Luft, mikrobielle Faktoren als auch charakterisierende Parameter der Ernährung und des Lebensstils sowie epigenetische Veränderungen der DNA umfasst, könnten die Entwicklung von Allergien beeinflussen (65, 66). Wichtige Komponente bei der Ursachenfindung von Nahrungsmittelallergien spielt außerdem die Funktionsverlustmutation des Filaggrin-Gens, welches bereits als genetischer Risikofaktor für die Entstehung von Ekzemen identifiziert werden konnte (67). Einige Studien belegen inzwischen, dass der genetische Defekt des Barriereproteins Filaggrin allerdings unabhängig einer diagnostizierten atopischen Dermatitis ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie darstellt und dessen Persistenz begünstigt (68, 69). Darüber hinaus kann die Allergieentwicklung bei Erdnuss im Kindesalter durch Vorhandensein des Proteins im Hausstaub begünstigt werden, wenn dieses im Haushalt verzehrt wird (70, 71). Dahingegen wird eine erhöhte mikrobielle Stimulation durch eine Nahrungsmittelvielfalt im Säuglingsalter mit einer schützenden Wirkung auf eine allergische Sensibilisierung in Verbindung gebracht (72, 73). *Du Toit et al.* sprechen von der doppelten Allergenexposition, deren Hypothese besagt, dass die allergische Sensibilisierung auf Nahrungsmittel kutan erfolgt, dagegen aber der frühe Verzehr von Nahrungsmittelprotein eine orale Toleranz induziert (25, 74).

1.3 Charakterisierende Parameter der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie

Die Erdnuss (*Arachis hypogaea*) zählt mittlerweile zu den weltweit meistverzeharten Hülsenfrüchten. In Peru aus Wildsorten gezüchtet, wurde sie im 16. Jahrhundert in Mexiko und Brasilien kultiviert bevor sie später nach Europa, Asien, Afrika und Nordamerika exportiert wurde. Als feste Komponente der asiatischen Küche, spielt sie zunehmend eine wichtige Rolle in der westlichen Ernährung (75). Mit einem Proteinanteil von 26 % ist sie eine beliebte Quelle für pflanzliches Protein (76). Das Nährstoffprofil einer Erdnuss ähnelt aufgrund der Dichte an ungesättigten Fettsäuren, Vitaminen und Mineralstoffen dem der Schalenfrüchte, ist aber botanisch gesehen nicht mit dieser gleichzustellen (75-77).

Haselnüsse (*Corylus avellana*), Walnüsse (*Juglans regia*) und Cashewkerne (*Anacardium occidentale*) zählen neben Mandeln, Pistazien, Peka-, Para- und Macadamianüssen zu den Schalenfrüchten. Haselnüsse und Walnüsse wurden Belegen zufolge zunächst in Asien angebaut und gelangten später über den Nahen Osten nach Europa und Amerika. Cashewkerne sind in Südamerika beheimatet (75). Schalenfrüchte fungieren aufgrund ihrer Zusammensetzung als umfangreiche Nährstoff- und Energielieferanten, wodurch sie vor allem Popularität in der vegan-vegetarischen Ernährungsweise genießen (75, 78). Mit einem Proteingehalt von 15 - 18 % liegen sie allerdings deutlich hinter dem der Erdnuss (75).

1.3.1 Relevante Allergenkomponenten

Die Proteinbestandteile der Erdnuss und Schalenfrüchte stammen aus unterschiedlichen Proteinfamilien und unterteilen sich in Einzelallergene, welche durch differenzierte molekulare Eigenschaften, Sequenzen und Strukturen gekennzeichnet sind (79, 80). Für eine allergische Reaktion können verschiedene Allergene verantwortlich sein, welche sich je nach Alter, Schweregrad und geographischer Herkunft der Patient:innen unterscheiden können (79, 80). Grundsätzlich können IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien in primäre und sekundäre (pollenassoziierte) Allergien unterteilt werden (13). Primär erworbene Nahrungsmittelallergien entstehen, wie bereits beschrieben, vorwiegend durch kutane oder auch gastrointestinale Sensibilisierungen (70, 81). Die Einzelallergene weisen eine hohe Hitze- und Verdauungsstabilität auf und führen in den meisten Fällen zu IgE-vermittelten Soforttypreaktionen (13, 82). Liegt dagegen eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene (z.B. Pollenallergene) vor, welche anschließend Reaktionen auf strukturverwandte meist hitzelabile Allergene entwickeln (Kreuzallergie), wird von einer sekundären

Nahrungsmittelallergie gesprochen (13). Die Sensibilisierung führt in den seltensten Fällen zu systemischen Reaktionen, sondern äußert sich vornehmlich durch das Orale Allergiesyndrom. Durch Erhitzen der Allergene kann aufgrund ihrer Instabilität ein Verzehr in der Regel ermöglicht werden (79).

Im Zusammenhang mit primären Nahrungsmittelallergien sind die relevanten Allergene für die Erdnuss die Samenspeicherproteine Ara h 1, 2, 3 und 6. In Verbindung mit dem Auftreten von systemischen Reaktionen steht bei der Erdnuss vor allem Ara h 2 (79, 82, 83). Auf eine primäre Nahrungsmittelallergie gegen Haselnuss lassen die Samenspeicherproteine Cor a 9 und Cor a 14 schließen, deren Sensibilisierung mit objektiven Symptomen nach Verzehr der Haselnuss assoziiert werden (84, 85). Für eine primäre Walnussallergie wird das Samenspeicherprotein Jug r 1 als entscheidend erachtet. *Lyons et al.* konnten zeigen, dass 31 von 32 Kindern mit klinisch manifester Walnussallergie gleichzeitig auch erhöhte Jug r 1-sIgE Werte aufwiesen, welche gegenüber toleranten Patient:innen ebenfalls erhöht waren. Es konnte sogar ein signifikanter Unterschied dieser Werte zwischen anaphylaktischen und walnusstoleranten Patient:innen berechnet werden (80). In Zentraleuropa ist ebenfalls das Lipidtransportproteine (LTP) Jug r 3 im Kontext mit einer Walnussallergie bekannt, welches auf eine Kreuzreaktivität mit anderen LTP-haltigen Nahrungsmitteln hinweisen könnte (80, 86, 87). Die Speicherproteine der Walnuss stehen außerdem in Verbindung mit denen der Pekannuss, wodurch ggf. eine Kreuzallergie zu erklären ist (88). Für den Cashewkern stellt das Samenspeicherprotein Ana o 3 ein bedeutsames Allergen in Bezug auf eine primäre Cashewallergie dar (89-91). *Lange et al.* konnten in einer Multicenterstudie 2017 zeigen, dass das Samenspeicherprotein Ana o 3 sogar als geeigneterer Indikator zur Unterscheidung von toleranten und allergischen Kindern dienen kann als das spezifische IgE gegen den Gesamtextrakt der Cashew (89). Aber auch hierbei spielt die Höhe des Allergen-spezifischen IgEs eine Rolle. Es besteht überdies, aufgrund in Verbindung stehender Speicherproteine, die Möglichkeit einer Kreuzallergie mit Pistazie (92, 93).

Die Bestimmung der Einzelallergene hat das Potenzial, eine genauere Bewertung bei der Diagnose von Nahrungsmittelallergien zu ermöglichen (79, 84, 89, 94). Die im Zusammenhang mit primären Nahrungsmittelallergien stehenden Einzelallergene, welche im Rahmen der TINA-Studie bestimmt wurden, sind Tabelle 1.1 zu entnehmen.

Tabelle 1.1: Relevante Einzelallergene zur Charakterisierung einer Erdnuss- und Schalenfruchtallergie
Einzelallergene, welche in der TINA-Studie zur Differenzierung des Allergiezustandes der Patient:innen bestimmt werden.

Allergen	Einzelallergene*	Funktion
Erdnuss	Ara h 1	Samenspeicherprotein
	Ara h 2	
	Ara h 3	
Haselnuss	Cora 9	Samenspeicherprotein
	Cor 14	
Walnuss	Jug r 1	Samenspeicherprotein
	Jug r 3	Lipidtransportprotein
Cashew	Ana o 3	Samenspeicherprotein

*welche im Rahmen der TINA-Studie gemessen werden

1.3.2 Klinische Parameter

Der Verzehr von Erdnuss und/oder Schalenfrüchten können für Personen mit entsprechender Allergie schwere systemische Reaktionen mit sich führen und sind der häufigste Auslöser für anaphylaktische Reaktionen (9-11, 95). Die Anaphylaxie bezeichnet eine schwere, lebensbedrohliche systemische Überempfindlichkeitsreaktion (95, 96). Daten zu Auslöser, Kofaktoren, Begleiterkrankungen sowie Versorgungssituation betroffener Patient:innen in deutschsprachigen Ländern werden im Anaphylaxieregister erfasst (95, 97). Systemische Reaktionen können unmittelbar nach Allergenverzehr oder zeitversetzt (i.d.R. bis zu zwei Stunden) eintreten. Sie können ebenfalls biphasisch verlaufen. Allergische Reaktionen können mehrere Organsysteme betreffen oder isoliert auftreten (98) Das am häufigsten betroffene Organ bei Kindern und Jugendlichen ist die Haut, deren Reaktion sich in Form von Urtikaria und Quinckeödem äußert. Ebenso können Atemwege (z.B. pfeifende Atmung, Stridor), Gastrointestinaltrakt (z.B. Erbrechen, Diarrhoe) und das Herz-Kreislaufsystem (z.B. Blutdruckabfall) betroffen sein (95, 99). Augmentationsfaktoren (u.a. anstrengende körperliche Aktivität, heiße Bäder oder heißes Duschen, Medikamente) spielen bei systemischen Reaktionen von Kindern, ausgelöst durch ein Nahrungsmittel, in 29 % der Fälle eine Rolle (13, 95). Mithilfe von unterschiedlichen Bewertungsskalen kann die jeweilige Reaktionsschwere eingeordnet werden (Kapitel 2.4.3). Laut Anaphylaxieregister waren die in der Vergangenheit am häufigsten eingesetzten Medikamente Antihistaminika (87 %) und Kortikosteroide (85 %), Adrenalin wurde in 22 % der Reaktionen eingesetzt (95). Die Daten des europäischen Anaphylaxieregisters zeigen außerdem, dass eine Erdnussanaphylaxie mit atopischen Komorbiditäten, biphasischen Reaktionen und einem hohen Schweregrad

assoziiert wird. In dem Zeitraum von Juli 2007 bis März 2018 lag die Rate der Krankenhauseinweisungen nach Erdnussanaphylaxie gemäß Register bei 67 % (100). Darüber hinaus zeigen *Conrado et al.* mit ihrer Analyse nationaler Daten, welche über den Zeitraum von zwanzig Jahren erhoben wurden, dass 46 % der tödlich verlaufenden Anaphylaxien auf die Erdnuss und Schalenfrucht zurückzuführen sind (101).

1.4 Diagnostik der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie

Das Diagnoseverfahren bei Verdacht auf eine Erdnuss- oder Schalenfruchtallergie orientiert sich nach einem Stufenschemata, welches in

Abbildung 1.3 veranschaulicht ist (13, 27, 102). Der Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie wird durch eine vorangestellte Anamnese spezifiziert, welche mögliche Auslöser, Reaktionsverlauf, auftretende Symptome sowie deren Schweregrad erfasst. Anschließend erfolgt ein Nachweisverfahren zur allergischen Sensibilisierung in Form eines Hautpricktestes (HPT) und/oder eine entsprechende *in vitro* Diagnostik. Bei eindeutiger allergischer Soforttypreaktion in jüngster Vergangenheit sowie entsprechend nachgewiesener Sensibilisierung wird von einer Überprüfung der klinischen Toleranz mittels Nahrungsmittelprovokationstestung abgesehen. Bei unklarer Anamnese, keinem wissentlichen Verzehr von Erdnuss und/oder Schalenfrucht oder einer allergischen Reaktion in ferner Vergangenheit, erfolgt die orale Nahrungsmittelprovokation, um die klinische Relevanz zu überprüfen (27, 102).

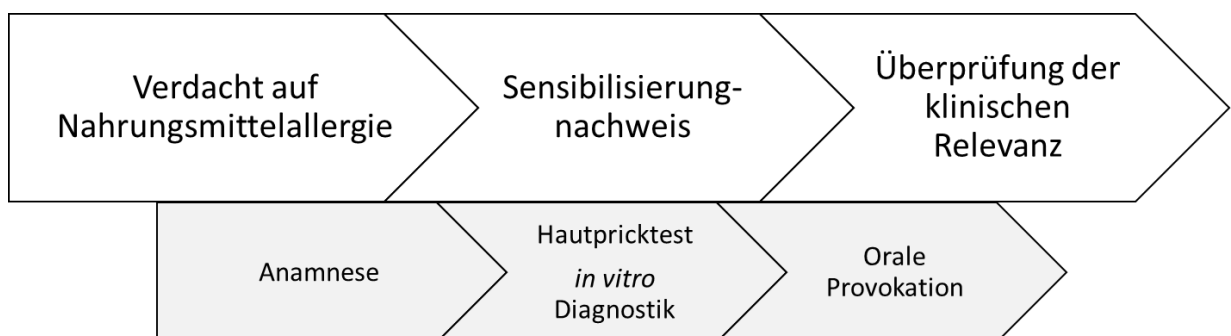


Abbildung 1.3: Flussschema zum Diagnoseverfahren bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie
Mehrstufiges Schema gilt bei Verdacht auf IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien (Darstellung modifiziert nach (27, 102)).

1.4.1 Nachweisverfahren einer allergischen Sensibilisierung

Eine Sensibilisierung kann durch zwei Verfahren nachgewiesen werden:

- (I) Eine Messung des nahrungsmittelspezifischen IgE (sIgE) (*in vitro* Diagnostik), wobei diese gegen den Gesamtextrakt und ggf. die 2S Albumine bestimmt werden (Tabelle 1.1). Als weitere Interpretationshilfe kann ebenfalls der Gesamt-IgE-Wert dienen (102).
- (II) Ein HPT, wodurch der individuelle Sensibilisierungsgrad mittels Hautreagibilität getestet wird, welche durch Hautmastzellen gebundenes sIgE erfassen (103, 104).

In vitro Diagnostik und HPT weisen auf eine allergische Sensibilisierung hin. Nur wenn diese mit klinischen Symptomen korreliert wird von einer Allergie gesprochen (102, 104).

1.4.2 Nachweisverfahren einer klinischen Relevanz

Konnte eine Sensibilisierung durch eines der Verfahren nachgewiesen werden, lässt dies nicht zwangsläufig auf eine klinische Relevanz schließen. Wenn die klinische Relevanz nicht bekannt ist (z.B. das Nahrungsmittel noch nie gegessen wurde) wird i.d.R. eine doppelblind, Placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) durchgeführt, welche als diagnostischer Goldstandard gilt (13, 105). Dabei werden Verum (Nahrungsmittel) und Placebo an unterschiedlichen Tagen in titrierter Form (sieben Gaben) verabreicht. Wird die verabreichte Gesamtdosis (titrierte und kumulative Gabe) ohne allergische Reaktion vertragen, wird auf eine orale Toleranz geschlossen. Objektive klinische Symptome führen zu einem Abbruch der Provokation, wodurch die klinische Relevanz nachgewiesen und eine strikte Eliminationsdiät einzuhalten ist. Die titrierte Gabe, welche zum Abbruch der Provokation führt, definiert darüber hinaus den individuellen Schwellenwert der Patient:innen (13, 105). Zur Evaluierung des Schwellenwertes kann mittels sogenannter Reprovokation die klinische Relevanz in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Für die Erdnuss- und Schalenfrucht beträgt dieser drei bis fünf Jahre (98). Um den umfangreichen Prozess einer Nahrungsmittelprovokation zu umgehen, wird nach alternativen Identifizierungswegen gesucht, welche sensibilisierte Patient:innen mit klinischer Relevanz von solchen mit oraler Toleranz unterscheiden können (27, 106). Basierend auf aktuellen klinischen Studien wird die Annahme verfolgt, dass die Höhe des sIgE gegen den Gesamtallergenextrakt bzw. gegen entsprechende Einzelallergene sowie der Quaddeldurchmesser des entsprechenden Allergens im Hautpricktest in Assoziation mit

einer klinischen Relevanz steht, für die Reaktionsschwere wird dies allerdings kontrovers diskutiert (79, 80, 89, 107).

1.5 Aktuelles Behandlungskonzept der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie

Auf Grundlage der strikten Allergenmeidung stellt die individuelle Ernährungsberatung durch allergologisch geschultes Fachpersonal ein konstitutives Präventionsinstrument im Behandlungsspektrum der Erdnuss- und Schalenfruchtallergie dar (12-14). Studien zu Folge wirken sich regelmäßig rekapitulierende Beratungen positiv auf die Rate der akzidentiellen Verzehrereignisse der Patient:innen aus (108). Ein weiterer Bestandteil des Therapiekonzeptes ist das stetige Mitführen eines Notfallsets (Inhalt i.d.R.: Adrenalin-Autoinjektor, Antihistaminikum, Kortikosteroid, ggf. β 2-Sympathomimetikumimetika), welches im Rahmen der Selbstmedikation bei akzidentiellen Verzehrereignissen im häuslichen und öffentlichen Raum (z.B. Schule, Sportverein, Restaurant) zum Einsatz kommen sollte (13, 109). In diesem Kontext ist die Teilnahme an Anaphylaxieschulungen ebenfalls ein wichtiger Therapiebaustein, in welchen der adäquate Umgang mit dem Notfallset trainiert wird. Überdies bieten die altersabgestimmten Schulungen die Möglichkeit, herausfordernde Situationen des Alltages zu besprechen. Genauso wie Ernährungsberatungen zählen Anaphylaxieschulungen zu den präventiven Therapiemaßnahmen und tragen zur Verringerung von akzidentiellen Reaktionen bei (14, 110). Die strikte Eliminationsdiät umfasst die Meidung des puren Nahrungsmittels sowie deren Bestandteile in verarbeiteten Lebensmitteln (98). Durch die EU-Lebensmittelinformationsverordnung ist die Kennzeichnung von Erdnuss und Schalenfrucht neben zwölf weiteren Allergenen auf abgepackten Lebensmitteln sowie für lose Ware (z.B. in Restaurants, Bäckerei, Metzgerei) verpflichtend (111). Hingegen ist die sogenannte Spurenkennzeichnung von Allergenen in Deutschland nicht gesetzlich geregelt. Angaben zur Allergenkontamination, welche durch Produktions- und Verpackungsprozesse entstehen können, sind freiwillig und obliegen den jeweiligen Produktionsstätten. Nicht gekennzeichnete Allergenkontaminationen können ebenfalls Ursache für akzidentielle Verzehrereignisse sein (33). Dementsprechend werden mögliche Kontaminationen oftmals durch die herstellenden Betriebe vorsorglich gekennzeichnet. Ein Rückschluss darauf, ob das Allergen tatsächlich im Produkt enthalten ist, kann dadurch nicht eindeutig gezogen werden. Ein vermeintlich unnötiger Verzicht gekennzeichneteter Lebensmittel ist die Folge. Gleichzeitig kann auch die von mehreren Allergenen genutzte

Kennzeichnung „Schalenfrucht“ zu Unklarheiten und unnötigen ernährungsspezifischen Einschränkungen führen, da das zu eliminierende Allergen möglicherweise weder Zutat noch potenzieller Kontaminationsfaktor des Lebensmittels ist (112, 113).

Das Einhalten der strikten Eliminationsdiät, die allgegenwärtige Wachsamkeit vor Allergenkontaminationen sowie das ständige Mitführen der Notfallmedikation ist mit maßgeblichen Einschränkungen und fortlaufender Belastung der Patient:innen und ihrer Angehörigen verbunden und trägt mehrschichtig zur Minderung der Lebensqualität bei (15, 16, 114, 115). In einer Querschnittsstudie konnte gezeigt werden, dass rund 2/3 der Erdnussallergiker:innen sowie deren Betreuungspersonen unter alltäglichen Beeinträchtigungen aufgrund ihrer Allergie leiden. Der Studie zufolge sind die mentalen, psychosozialen und emotionalen Beeinträchtigungen sogar problematischer als die körperlichen, die z.B. durch eine Anaphylaxie hervorgehen. Psychosoziale und emotionale Funktionsfähigkeiten wurden sogar schlechter eingestuft, als die von chronisch kranken Patient:innen (115). Nahrungsmittelprovokation können unabhängig ihres Ausgangs zur Entlastung der Situation führen und die Lebensqualität von Betroffenen steigern (116, 117). Zusätzlich konnte durch die Zulassung der ersten oralen Immuntherapie ein weiterer Schritt im Behandlungsmangement der Erdnussallergie zu mindestens für Patient:innen im Alter von vier bis 17 Jahren dazugewonnen werden (43, 44).

1.6 Zukünftige Therapiemöglichkeiten bei Nahrungsmittelallergien

Das derzeitige Behandlungskonzept für Patient:innen mit einer Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie wird durch unterschiedliche therapeutische Ansätze ergänzt, deren Wirksamkeiten es zunächst im wissenschaftlichen und klinischen Kontext zu prüfen gilt. Die derzeit diskutierten Therapieoptionen strecken sich von chinesischen Heilkräutern (FAHF-2), über humane Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab) bis hin zur spezifischen Immuntherapie (SIT) (118-120). Letztere ist im Kontext von allergischen Erkrankungen ein bereits etabliertes Behandlungsverfahren, welches erfolgreich bei Insektengiftallergie, der allergischen Rhinokonjunktivitis und dem allergischen Asthma bronchiale Anwendung findet (121). Die SIT kann auf unterschiedlichen Applikationswegen durchgeführt werden, wobei die Allergene dabei subkutan (SCIT), sublingual (SLIT), epikutan (EPIT) und oral (OIT) verabreicht werden (122).

1.6.1 Die orale Immuntherapie für Erdnuss

Das primär angestrebte Ziel der OIT ist eine Desensibilisierung gegenüber dem entsprechenden Allergen. Diese hat die Absicht Patient:innen durch Vertragen einer bestimmten Allergendosis vor allergischen Reaktionen bei akzidentiellem Allergenverzehr zu schützen. Das langfristige Ziel ist das Erreichen einer anhaltenden oralen Toleranz, welche auch nach Aussetzung der Therapie aufrechterhalten werden kann (123).

Im Rahmen dessen wurde die klinische Wirksamkeit der ersten zugelassenen Erdnuss-OIT für Kinder und Jugendliche im Alter von vier bis 17 Jahren in zwei Phase-III-Studien geprüft. PALISADE (Europa und Nordamerika) fokussierte sich dabei auf Patient:innen, die bei ≤ 100 mg Erdnussprotein allergische dosislimitierende Symptome aufzeigten ($n = 496$), während ARTEMIS (Europa) jene einschloss, die ≤ 300 mg Erdnussprotein vertrugen ($n = 227$). In beiden Studien erfolgte die Randomisierung in Placebo- und Verumgruppe, wobei letztere während des Studienjahres auf eine OIT-Dosis von 300 mg Erdnussprotein gesteigert wurde. Bei der abschließenden DBPCFC tolerierten 67 % der Verumgruppe in PALISADE eine Dosis von mindestens 600 mg Erdnussprotein (vs. 4 % der Placebogruppe), in ARTEMIS vertrugen 58 % der Verumgruppe 1000 mg Erdnussprotein (vs. 2 % der Placebogruppe). In beiden Studien konnte somit eine klinische Wirksamkeit der Erdnuss-OIT festgestellt werden, wobei dessen Nebenwirkungsprofil vornehmlich mit mildem bis moderatem Schweregrad eingestuft wurde. Darüber hinaus konnte ARTEMIS nach Studienende bei Kindern im Alter von 8-12 Jahren sowie ihren Betreuungspersonen eine verbesserte Lebensqualität messen. PALISADE untersuchte zudem Patient:innen im Alter von 18 - 55 Jahre, wobei sich unter dieser Population keine klinische Wirksamkeit der Erdnuss-OIT feststellen lies ($n = 55$) (39, 40).

1.6.2 Klinische Studienlage zur oralen Immuntherapie

Das Konzept der OIT und einer damit zusammenhängenden Desensibilisierung gegenüber einem Allergen wurde erstmals 1908 zur Behandlung einer Hühnereiallergie erfolgreich angewendet (124). Über 100 Jahre später können mittlerweile zahlreiche kontrollierte klinischen OIT-Studien gezählt werden, die im Kontext von Hühnerei- und Kuhmilchallergien eine gute klinische Wirksamkeit sowie ein adäquates Sicherheitsprofil aufweisen (125-130). Daneben reihen sich ebenfalls eine bedeutende Anzahl an OIT-Studien zur Behandlung von Erdnuss- und Schalenfruchtallergien (39-41, 93, 131-137).

Weiter zurückliegende Erdnuss-OIT-Studien berichten ebenso wie PALISADE und ARTEMIS von einer klinischen Wirksamkeit unter OIT-Behandlung, allerdings gingen diese ebenso vermehrt

mit Nebenwirkungen einher. In der von *Anagnostou et al.* durchgeführten Crossover-Studie bei der Kinder und Jugendliche im Alter von 7-16 Jahren mit klinisch manifester Erdnussallergie analysiert wurden, berichteten die Patient:innen vermehrt über Nebenwirkungen wie OAS (81 %), Bauchschmerzen (57 %), Urtikaria (13 %) und pfeifende Atmung (22 %) (137). Eine 2014 durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass ebenso die Erkrankung einer eosinophile Ösophagitis mit einer Prävalenz von 2,7 % als weitere Nebenwirkung im Zusammenhang mit einer OIT bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie auftreten kann (138). Indessen konnten *Blühmchen et al.* 2019 mit ihrer Erdnuss-OIT-Studie zwischen Verum- und Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied der unerwünschten Ereignisse, deren Schweregrad sowie der medizinischen Behandlung dokumentierter Vorfälle feststellen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde bei Patient:innen unter Erdnuss-OIT allerdings u.a. eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität gemessen (41).

Die Studienlage zur Erdnuss-OIT ist derer für Schalenfrüchten weit überlegen. Die NUT-CRACKER-Studie berichtet 2022 über eine erfolgreich durchgeführte OIT mit Cashewallergiker:innen. 88 % der Patient:innen konnten schrittweise auf eine Zieldosis von 4000 mg Cashewprotein gesteigert werden (n = 44). Diese Menge wurde zum Studienende von keinem der Patient:innen aus der Kontrollgruppe vertragen. Die 44 OIT-Patient:innen wurden anschließend gebeten über mindestens sechs Monate eine Dosis von 1200 mg Cashewprotein zu verzehren. Die darauffolgende Nahrungsmittelprovokation verlief für alle 44 Patient:innen negativ (93). Während der OIT wurde bei 6 % der Teilnehmenden im Zuge von allergischen Reaktionen der Adrenalinautoinjektor verwendet. Selbige Studie, welche gleichermaßen eine OIT mit Walnuss durchführte, konnte ebenso Erfolge hinsichtlich einer Desensibilisierung von Walnussallergiker:innen erzielen (89 %, n = 49). Jene Patient:innen, die gleichzeitig an einer Kreuzallergie mit Pekannuss litten, konnten durch die Walnuss-OIT für diese ebenfalls desensibilisiert werden (100 %; n = 46). Darüber hinaus konnten 60 % der Teilnehmer:innen, die gleichzeitig auch auf Haselnuss oder Cashew allergisch waren (n = 18), und 93 % der Patient:innen, die nur auf Haselnuss allergisch waren (n = 14), teilweise oder vollständig desensibilisiert werden (135). Während der Steigerungsphase kam es bei 85 % der Patient:innen zu unerwünschten Reaktionen (n = 49), wobei bei n = 8 aufgrund dessen intramuskuläres Adrenalin verabreicht wurde. Vergleichbare Daten wurden mit einer retrospektiven Studie gesammelt, welche Kinder und Jugendliche, die eine Haselnuss-OIT durchliefen, analysiert. Nach sechsmonatiger OIT konnten 34 % der Teilnehmer:innen eine

Desensibilisierung gegenüber Haselnuss aufweisen (n = 34). Die Desensibilisierungsrate stieg mit fortschreitender Therapiedauer. *Moraly et al.* haben außerdem festgestellt, dass eine erfolgreiche Desensibilisierung mit einem höheren Alter, einem geringeren Quaddeldurchmesser im Haselnusspricktest, einem niedrigen haselnusspezifischen IgE und dem Nichtvorhandensein einer Cashewallergie assoziiert werden kann (136).

Zusammenfassend zeigen die hier aufgeführten OIT-Studien eine vielversprechende klinische Wirksamkeit in Bezug auf die Entwicklung einer Desensibilisierung, fokussieren sich aber vor allem auf die Behandlung von allergischen Patient:innen mit einem sehr niedrigen Schwellenwert (≤ 100 - ≤ 300 mg Allergenprotein) (39-41, 131, 132, 137). Allergische Reaktionen treten oftmals erst bei höheren Dosen auf, wodurch ein differenziertes Gesamtbild der Behandlungsmaßnahmen ausbleibt (99, 139, 140). Zudem verzeichnet die OIT für Erdnuss- und Schalenfruchtallergien ebenso ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, die eine ständige Risiko-Nutzen-Analyse mit sich ziehen lässt (93, 135, 137, 138). Die hier präsentierte gelockerte Eliminationsdiät knüpft an die genannten Punkten an und verfolgt eine individuelle Ernährungsintervention für Allergiker:innen mit einem höheren Schwellenwert, welche gleichzeitig nicht über die persönlich tolerierte Proteinmenge gesteigert wird (1).

1.6.3 Die gelockerte Eliminationsdiät - eine innovative Behandlungsmethode?

Die vorangegangenen Abschnitte deuten auf vielschichtige Weise darauf hin, dass alternative Behandlungsmaßnahmen im Umgang mit einer Erdnuss- und Schalenfruchtallergieⁱ unumgänglich sind, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Sensibilisierte, aber klinisch tolerante Patient:innen wird empfohlen, einen regelmäßigen Verzehr des entsprechenden Nahrungsmittels zu verfolgen, um ein Wiederauftreten der Allergie zu vermeiden (141, 142). Im Gegensatz dazu sind allergische Patient:innen angehalten, unabhängig ihres persönlichen Schwellenwertes, eine strikte Eliminationsdiät einzuhalten (12, 13). Eine individuelle Behandlungsoption ist derzeit nicht zugänglich (13). Eine groß angelegte retrospektive Studie, welche die Ergebnisse von Erdnussprovokationen von 1634 Kindern und Jugendlichen aus dem vereinigten Königreich, Irland und Australien analysierte, konnte bei 532 Patient:innen eine manifeste Erdnussallergie diagnostizieren. Die Diagnose geht mit

ⁱ Schalenfrucht wird in der vorliegenden Ausarbeitung als Überbegriff für Haselnuss, Walnuss, Cashew verwendet, welche neben der Erdnuss im Rahmen der TINA-Studie untersucht werden.

einer strikten Eliminationsdiät einher, obwohl 38 % der Patient:innen nachweislich die Proteinmenge einer ganzen Erdnuss vertrugen (140). Zudem ist ungeklärt, ob eine strikte Allergenmeidung nicht vielleicht sogar zur Förderung der Persistenz einer Nahrungsmittelallergie beiträgt. *Patel et al.* zeigen in ihrem Review von insgesamt 19 Studien, dass 5 % der Patient:innen, welche auf 5 mg Erdnussprotein oder weniger reagieren, eine Anaphylaxie entwickeln (143). *Arkwright et al.* zeigen in ihrer retrospektiven Analyse mit mehr als 1600 Kindern und Jugendlichen aus dem Vereinigten Königreich und Australien, dass Anaphylaxien, insbesondere bei kleinen Erdnussmengen, vorwiegend bei älteren Kindern auftreten (140). Diese Daten könnten darauf schließen lassen, dass die strikte Allergenmeidung über einen längeren Zeitraum in Assoziation mit erhöhter klinischer Reaktivität und deren Schwere steht. Bisher gibt es keine Studie, die eine gelockerte Eliminationsdiät mit der aktuellen Empfehlung einer strikten Allergenmeidung vergleicht. Auf der Suche nach alternativen Methoden zur Förderung der natürlichen Toleranzentwicklung konnten bereits zwei Fallstudien aus Großbritannien mit Einführung kleiner kontinuierlich steigenden Allergenmengen in Form von erdnusshaltigen Nahrungsmitteln bei entsprechenden Allergiker:innen erste Erfolge erzielen (144, 145). Diesem Konzept angeschlossen, zielt die hier aufgeführte gelockerte Eliminationsdiät durch den regelmäßigen und kontrollierten Allergenverzehr von Mengen, die nachweislich in einer oralen Nahrungsmittelprovokation vertragen wurden, auf die Förderung der natürlichen Toleranzentwicklung betroffener Patient:innen ab. Auf Grundlage des individuellen Schwellenwertes und der darauf abgestimmten Verzehrsmengen ergibt sich eine differenziertere Ernährungsempfehlung, dessen klinische Wirksamkeit mithilfe der parallel durchgeführten strikten Eliminationsdiät überprüft werden kann (1). Langfristiges Ziel ist es, derzeitige strenge Ernährungsempfehlungen für Allergiker:innen in Hinblick auf den aktuellen Forschungsstand zu reevaluieren, um betroffenen Patient:innen eine individuelle und zielführende Ernährungsempfehlung anbieten zu können.

1.7 Zielsetzung

Im Rahmen der randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie TINAⁱ wird der Einfluss einer gelockerten Eliminationsdiät auf die natürliche Toleranzentwicklung bei Patient:innen mit einer Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie, die erst auf größere Allergenmengen reagieren, untersucht (1). Dabei verfolgt die gelockerte Eliminationsdiät den regelmäßigen Verzehr des allergenen Nahrungsmittels unterhalb des individuellen Schwellenwertes. Die Bewertung neuer Therapieformen umfasst neben der Beurteilung ihrer klinischen Wirksamkeit ebenso die sichere Durchführung, welche in vorliegender Ausarbeitung mit Hilfe der zentralen Fragestellung: „Wie ist das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen mit einer klinisch relevanten Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie unter Einfluss einer gelockerten Eliminationsdiät unterhalb des individuellen Schwellenwertes?“ bearbeitet wird. Im Fokus stehen dabei die Untersuchung und Einordnung der allergischen Reaktionen (Nebenwirkungen) nach Interventionsverzehr. In einem zweiten Schritt erfolgt zudem die Gegenüberstellung der unerwünschten Ereignisse nach akzidentiellem Allergenverzehr zwischen den zwei Ernährungsregimes (strikte versus gelockerte Eliminationsdiät). Ziel ist es, die Sicherheitsprofile der beiden Diätformen zu vergleichen und mögliche Differenzen herauszuarbeiten.

Gelingt es neben der angestrebten klinischen Wirksamkeit einer gelockerten Eliminationsdiät ebenso ein gutes Sicherheitsprofil aufzuzeigen, könnte dies zur Reformation bisheriger Behandlungsformen beitragen. Die hier durchgeführte Zwischenanalyse ermöglicht mithilfe der vorliegenden Zielsetzung ein richtungsweisendes Bewertungsprofil hinsichtlich des Sicherheitsaspektes unter beschriebener Ernährungsform. Zusätzlich bietet sie Grundlage für nachfolgende Fragestellungen und Auswertungen.

ⁱ Förderung der Toleranzentwicklung durch „Nicht-Vermeidung“ zur Verhinderung einer persistierenden Nahrungsmittelallergie (Tolerance Induction through Non-Avoidance to prevent persistent food allergy)

1.7.1 Hypothesen

Zur Evaluierung des Sicherheitsprofils einer gelockerten Eliminationsdiät, fokussiert sich die vorliegende Ausarbeitung auf die Beantwortung folgender Hypothesen:

1. Der Verzehr von Erdnuss oder Schalenfrüchten unterhalb des individuellen Schwellenwertes bei Patient:innen, die erst auf größere Allergenmengen reagieren, ist sicher und führt nicht zu allergischen Reaktionen.
2. Patient:innen, die eine gelockerte Eliminationsdiät durchführen, haben seltener akzidentelle Reaktionen als Patient:innen unter strikter Eliminationsdiät.
3. Patient:innen, die eine gelockerte Eliminationsdiät durchführen, haben bei akzidentellen Reaktionen weniger schwere Reaktionen als Patient:innen unter strikter Eliminationsdiät.

2. Material & Methoden

Das folgende Kapitel beschreibt Material und Methoden der hier präsentierten Interventionsstudie, welche die Einführung einer gelockerten Eliminationsdiät bei Patient:innen mit einer Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie verfolgt.

2.1 Ethikantrag und Datenschutz

Die vorliegende Studie besitzt ein positives Datenschutzvotum und die Bewilligung der zugehörigen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer: A2/032/19). Von den Sorgeberechtigten aller teilnehmenden Patient:innen liegt eine Einverständniserklärung zum Zeitpunkt der Screeningvisite vor. Eine Registrierung der Studie erfolgte beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS-ID: 00016764).

2.2 Studienkollektiv

An der TINA-Studie können sowohl Kinder, Jugendliche als auch Erwachsene teilnehmen. Da die Studie noch nicht beendet ist, handelt es sich bei der vorliegenden Ausarbeitung um eine Zwischenanalyse der Sicherheit einer gelockerten Eliminationsdiät, welche sich auf die Studiendaten der Kinder und Jugendlichen im Zeitraum von Juli 2020 bis Juli 2022 bezieht (erster Studieneinschluss: 13.07.2020; letzter Studienaustritt: 07.07.2022).

2.2.1 Rekrutierung

Seit Juli 2020 werden Kinder und Jugendliche mit Verdacht oder bereits bekannter Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie (Haselnuss, Walnuss, Cashew) für die Studie rekrutiert. Es wird ein Studieneinschluss von 60 Teilnehmenden angestrebt. Die Rekrutierung erfolgte durch das Kinderallergologische Studienzentrum der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Patient:innen wurden im Rahmen der ambulanten Sprechstunde, durch initiale Terminvereinbarung zur oralen Nahrungsmittelprovokation oder durch Werbeaufrufe zur Studienteilnahme per Aushang und über den Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB) kontaktiert und rekrutiert. Die Erziehungsberechtigten, ebenso wie die Kinder (ab dem 6. Lebensjahr) und Jugendlichen (ab dem 13. Lebensjahr), erhielten vorab eine altersentsprechende, schriftliche Studieninformation. Darüber hinaus erfolgte ein detailliertes, (fernmündliches) Informations-

und ärztliches Aufklärungsgespräch mit den jeweiligen Erziehungsberechtigten. Dabei wurde über den Studienablauf, die Bioprobengewinnung und (routine-)diagnostische Maßnahmen, studienspezifische Risiken und Ziele der Studie sowie die durchzuführenden Untersuchungen und Maßnahmen informiert.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In Bezug auf eine Studienteilnahme für Kinder und Jugendliche der randomisierten kontrollierten Interventionsstudie gelten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

- Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren
- Verdacht auf oder bereits bekannte Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie (Haselnuss, Walnuss, Cashew)
- Schriftliche Einverständniserklärung (der Eltern oder Erziehungsberechtigten)

Ausschlusskriterien

- Andere schwere Erkrankungen (z.B. klinisch relevante Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Mukoviszidose, angeborene Erkrankung)
- Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie, bei der Nahrungsmittelproteine verabreicht werden
- Immuntherapie oder Therapie mit Biologika zur Behandlung von Nahrungsmittelallergien in den letzten 12 Monaten
- Unkontrolliertes Asthma
- Gebrauch von Antihistaminika 3 - 5 Tage vor der oralen Nahrungsmittelprovokation
- Behandlung mit Betablockern und/oder ACE-Hemmern
- Systemische Immunsuppression
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Allergische Reaktion auf weniger als die 5. Gabe von Erdnuss- oder Schalenfruchtprotein im Rahmen der oralen Nahrungsmittelprovokation während der Screeningvisite (V0). Die 5. Gabe beträgt etwa 300 mg, abhängig von dem individuellen Allergen (Tabelle 2.2).

2.3 Studiendesign

Bei dem vorliegenden klinischen Projekt handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie, dessen Studiendesign in Abbildung 2.1 zusammengefasst und im Folgenden beschrieben wird (1).

V0 erfolgt im Rahmen eines stationären Aufenthaltes zur klinisch indizierten oralen Nahrungsmittelprovokation in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Nach erneuter Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, findet eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, die Abnahme entsprechender Biomaterialien sowie die Nachweisverfahren zur allergischen Sensibilisierung statt (Tabelle 2.5). Anschließend erfolgt die Durchführung der oralen Provokation, welche sich über mehrere Tage strecken kann. Vertragen die Teilnehmer:innen dabei mindestens die 5. Gabe, so kann ein Studieneinschluss erfolgen, welcher eine 1:1 Randomisierung in zwei Studienarme nach sich zieht. Patient:innen mit allergischer Reaktion vor der 5. Gabe, unvollständigem Verzehr der 5. Gabe oder eigenständigem Provokationsabbruch werden als Screeningfailure definiert und können für den weiteren Studienverlauf nicht berücksichtigt werden (1).

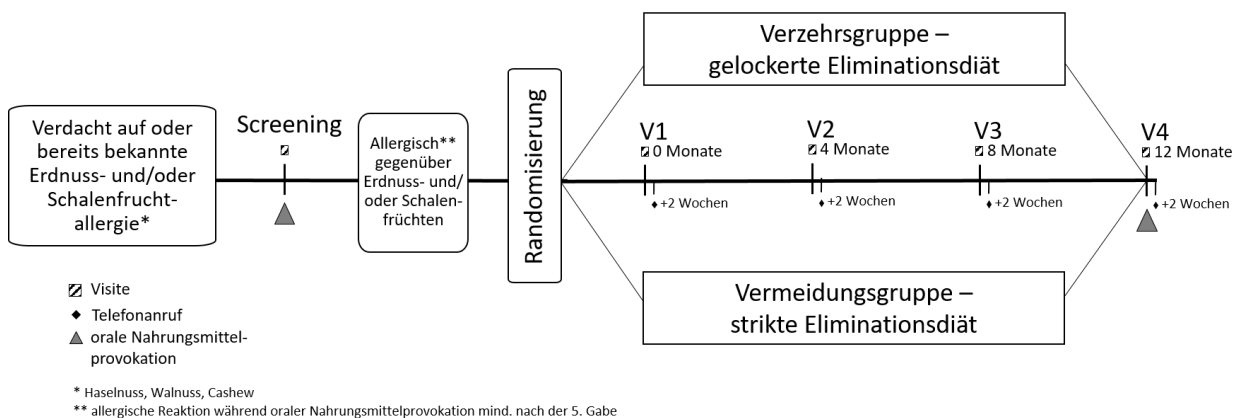


Abbildung 2.1: Studiendesign der TINA-Studie

Veranschaulichung des schematischen Studienablaufes der randomisierten kontrollierten Interventionsstudie innerhalb der TINA-Studie nach eigener Darstellung. Nach absolvierter Screeningvisite und entsprechender allergischer Reaktion während der oralen Nahrungsmittelprovokation erfolgt eine Blockrandomisierung in eine der zwei Studienarme (gelockerte und strikte Eliminationsdiät). Die Studiendauer beträgt ein Jahr (Darstellung modifiziert nach (1)).

2.3.1 Randomisierung

Nach der gesicherten Diagnose einer Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie durch die orale Nahrungsmittelprovokation aufgrund einer objektiv bewerteten allergischen Reaktion frühestens auf die 5. Gabe, kann eine Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 in eine der zwei Studienarme erfolgen. Diese ist stratifiziert nach Alter, Allergen und dem jeweiligen Schwellenwert. Das Stratifizierungsschema ist Tabelle 2.1 zu entnehmen.

Findet das Screening für zwei Allergene statt, welche beide für eine Randomisierung in Frage kommen, wird folgendes Einschlussschema verfolgt: Schalenfrucht > Erdnuss. Handelt es sich bei den Allergenen um zwei Schalenfrüchte, wird folgendes Schema angewendet: Cashew > Walnuss > Haselnuss. Die endgültige Entscheidung über das Studienallergen erfolgt nach Rücksprache mit den jeweiligen Erziehungsberechtigten und der Studienleitung. Anschließend erfolgt die zufällige Zuordnung in (I) Vermeidungsgruppe - strikte Eliminationsdiät oder in (II) Verzehrgruppe – gelockerte Eliminationsdiät.

Tabelle 2.1: Stratifizierungsschema der Randomisierung

Die Patient:innen werden 1:1 in eine der zwei Studienarme, stratifiziert nach Allergen, Alter und Schwellenwert, randomisiert.

Allergen	Erdnuss	Schalenfrucht
Alter	1 - 5 Jahre	6 - 17 Jahre
Schwellenwert	5. oder 6. Gabe	7. oder kumulative Gabe

2.3.2 Eingangsvisite (V1)

Die Eingangsvisite (V1) erfolgt stationär. Für alle Studienteilnehmer:innen werden neben einem ausführlichen Notfalltraining durch die Studienärztin, der Aushändigung eines schriftlichen Notfallplans, gemäß der Leitlinienempfehlung auch das Notfallset überprüft oder ggf. eine Neuverordnung empfohlen (98). Die Patient:innen sowie deren Erziehungsberechtigte erhalten routinemäßig eine individuelle, allergologisch fokussierte Ernährungsberatung durch die Diätassistentinnen. Alle Teilnehmer:innen werden hinsichtlich einer strikten erdnuss -und/oder schalenfruchtfreien Diät beraten, welche ebenso die Meidung von Produkten mit entsprechender Spurenkennzeichnung miteinbezieht (98). Darüber hinaus wird ein Allergietagebuch ausgehändigt, welches über den kompletten Studienzeitraum zu führen ist. Für die Studienteilnehmer:innen, welche in die Verzehrgruppe randomisiert wurden, findet zusätzlich binnen sieben Tage nach stationärer Entlassung im Kinderallergologischen Zentrum die Verabreichung der ersten Interventionsgabe (1/100 der

jeweiligen Titrationsstufe) statt. Es schließt sich eine zweistündige Nachbeobachtungszeit an, welche zur Überprüfung der Verträglichkeit dient. Bei Nebenwirkungen oder Nichtvertragen werden entsprechende Medikamente durch das ärztliche Studienpersonal verabreicht. Darüber hinaus kann die Interventionsgabe je nach Schwellenwert ggf. angepasst werden. Die Empfehlung der strikten Eliminationsdiät wird ergänzt durch die Anleitung zum regelmäßigen Verzehr kleiner Allergenmengen unterhalb des individuellen Schwellenwertes mind. 3x/Woche. Die Teilnehmenden werden darauf hingewiesen nach dem Verzehr zu Hause ebenfalls eine zweistündige Beobachtungszeit einzuhalten bei der mögliche Augmentationsfaktoren (u.a. anstrengende körperliche Aktivität, heiße Bäder oder heißes Duschen, Medikamente) gemieden werden sollten, da diese eine allergische Reaktion begünstigen könnten (146). Die Anleitung der gelockerten Eliminationsdiät wird den Patient:innen ausführlich erklärt, wodurch diese selbständig zu Hause erfolgen kann.

2.3.3 Telefonanrufe (PC1 - PC4)

Die Telefonanrufe 1 - 4 (PC1 - PC4) finden jeweils 14 Tage nach einer Studiervisite statt. Der PC dient unter anderem zur Erinnerung an das Ausfüllen der Fragebögen, welche bei den jeweiligen Visiten ausgehändigt werden. Darüber hinaus werden mögliche akzidentielle Verzehrereignisse der vergangenen Wochen, nachfolgende allergische Symptome, das korrekte Ausfüllen des Tagebuches sowie Änderungen der allergiebegleitenden Medikation durchgesprochen. Die Studienteilnehmer:innen der Verzehrgruppe werden zudem bezüglich Produktverzehr, Verzehrshäufigkeit und Verträglichkeit befragt. Falls es zu einer ungeplanten Visite kommen sollte, findet hierauf ebenfalls zwei Wochen später ein PC statt.

2.3.4 Zwischenvisiten (V2 - V3)

Vier und acht Monate nach V1 finden die ambulanten Zwischenvisiten V2 und V3 statt. Die Visiten sind für beide Studiengruppen gleich aufgebaut, wobei diese für die Verzehrgruppe zusätzlich eine entsprechende Interventionssteigerung beinhalten. Im Voraus werden den Studienteilnehmer:innen entsprechend V0 Fragebögen und Material zur Bioprobenabnahme zugesendet, welche jeweils zu V2 und V3 mitgebracht werden. Zusätzlich wird vor Ort eine Speichelprobe der Teilnehmenden abgenommen. Durch die Studienärztin erfolgt eine körperliche Untersuchung, welche unter anderem die Messung der Anthropometrie sowie der Vitalparameter beinhaltet. Für Patient:innen mit symptomatischer atopischer Dermatitis wird

ebenfalls der Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORD) und Eczema Area and Severity Index (EASI Score) erhoben. Das von den Teilnehmer:innen ausgefüllte Tagebuch der vergangenen vier Monate wird eingesammelt und durch das Studienpersonal nach möglichen Verzehrereignissen eingesehen. Überdies werden neue Tagebuchblätter für die kommenden Wochen ausgehändigt. Neben Änderungen der Wohn- und Familiensituation in den vergangenen Monaten werden eventuell neu hinzugekommene medizinische Diagnosen, erweiterte Allergiediagnostik und Dauermedikation erfragt. Die Interventionsgruppe erhält nach Durchführung der obengenannten Maßnahmen die geplante Interventionssteigerung auf 1/50 (V2) oder 1/10 (V3) des individuellen Schwellenwertes. Analog zu V1 schließt sich eine zweistündige Nachbeobachtung an, um die Verträglichkeit der neuen Dosis sicherzustellen.

Kommt es während des Studienjahres zu unerwünschten Reaktionen nach Interventionsverzehr, können betroffene Patient:innen im Rahmen einer ungeplanten Visite zu einem erneutem Interventionsverzehr geladen werden, welche, wenn nötig, Dosisanpassungen miteinbeziehen. Ungeplante Visiten werden ebenfalls terminiert, wenn es zu einer 14-tägigen Pausierung des Interventionsverzehrs kommt (z.B. aufgrund eines Infektes).

2.3.5 Abschlussvisite (V4)

Das Studienjahr wird mit einer stationären Abschlussvisite (V4) beendet. Es erfolgt eine zweite orale Nahrungsmittelprovokation mit dem jeweiligen Allergen, für welches die Teilnehmenden in die Studie eingeschlossen wurden. Der stationäre Aufenthalt und dessen studienspezifische Maßnahmen verlaufen entsprechend V0 ab. Sollte die zweite orale Nahrungsmittelprovokation nicht durchzuführen sein, z.B. aufgrund von gesundheitlichen Gründen, mangelnder Zeit oder Interesse, findet V4 als ambulante Visite statt. Dabei wird ein zur stationären Visite vergleichbares, studienspezifisches Untersuchungs- und Maßnahmenprogramm durchgeführt (Tabelle 2.5)

Aus unterschiedlichen Gründen kann es zu einem verfrühten Studienabbruch während des geplanten Studienjahres kommen. In diesem Fall wird eine vorzeitige Studienabbruchvisite angesetzt. Diese erfolgt, wenn möglich, ambulant andernfalls fernmündlich. Hierbei wird ebenfalls, falls durchführbar das eingeplante Maßnahmenprogramm der Abschlussvisite durchgeführt.

2.4 Orale Nahrungsmittelprovokation

Zur klinischen Bewertung einer Allergie auf Erdnuss- und/oder Schalenfrucht dient die DBPCFC. Das Durchlaufen dieser ist Voraussetzung für eine mögliche Teilnahme an der TINA-Studie und dient gleichzeitig zur Bestimmung der Reaktionsdosis (individueller Schwellenwert) und Reaktionsschwere. Die orale Nahrungsmittelprovokation wird zu den Zeitpunkten V0 und V4 eingeplant. Das Absetzen von Antihistaminika 72 Stunden vor der Provokation sowie von kurzwirksamen inhalativen β_2 -Mimetika spätestens am Tag der Provokation ist Bedingung für eine erfolgreiche Durchführung. Dauertherapien aus langwirksamen inhalativen β_2 -Mimetika, inhalativen oder topischen Glukokortikoiden oder oralen Leukotrienrezeptor-Antagonisten (Montelukas) können beibehalten werden.

2.4.1 Ablauf der Provokation

Der gesamte Ablauf der oralen Nahrungsmittelprovokation erfolgt stationär und unter ärztlicher Aufsicht bei Einhaltung der standardisierten Bedingungen gemäß den Empfehlungen der Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) (27, 102, 105). Die Patient:innen erhalten in aufsteigenden Dosierungsstufen alle 30 Minuten das entsprechende Allergen, für welches provoziert wird. Bei ausbleibender Reaktion erfolgt am darauffolgenden Tag oder bei der Testung von zwei Allergenen der Verzehr der kumulativen Dosis am Ende der Woche. Die verwendeten Erdnüsse (02/2020-12/2019: Byrd Mill Company, Peanut Flour; 01/2021-12/2021: PB 2 Bell Plantation, Powdered Peanut Butter; 01/2022-07/2022: My Protein, Peanut Butter Powder) und Schalenfrüchte (Haselnussmehl, Ölmühle Solling; Walnussmehl, Ölmühle Solling; Cashewkerne, Alesto) sowie die entsprechenden Allergenmengen der jeweiligen Titrationsstufen sind Tabelle 2.2 zu entnehmen. Die Nussmengen werden mit einer Präzisionswaage (Kern, ABT 220-5DNM Analysewaage) abgewogen. Als verwendete Matrix dient hierbei in der Regel Apfelmus oder Schokoladenpudding, in welche die gemahlene Nüsse oder das Nussmehl eingerührt werden. Erfolgt der Provokationstag mit einem Placebo, wird die Matrix ohne das Allergen aber mit einem Geschmacksaroma (metaX Institut für Diätetik GmbH, AroMaxx Erdnuss; AroMaxx Haselnuss) angereichert. Routinemäßig erfolgt die stationäre Entlassung bei negativer Provokation frühestens drei Stunden nach der kumulativen Gabe oder, bei positiver Wertung, am Folgetag.

Tabelle 2.2: Titrationsstufen der oralen Nahrungsmittelprovokation

Zu entnehmen sind die einzelnen Titrationsstufen mit entsprechenden Allergenmengen sowie deren Proteinmengen, welche im Rahmen der oralen Nahrungsmittelprovokation der TINA-Studie (Erdnuss, Haselnuss, Walnuss, Cashew) verabreicht werden. Zwischen den Titrationsstufen wird jeweils ein 30-minütiger Abstand eingehalten. Treten keine objektiven Symptome auf so wird an einem der darauffolgenden Tage die kumulative Gabe verabreicht.

Allergen	Erdnuss		Haselnuss		Walnuss		Cashew	
verwendetes Material	Erdnussmehl PB 2 Bell Plantation*		Haselnussmehl Ölmühle Solling		Walnussmehl Ölmühle Solling		Cashewkerne Alesto	
Proteingehalt [g]/ 100g	46,15		27,8		43,8		18,8	
Titrationsstufe	Menge [g]	Protein [g]	Menge [g]	Protein [g]	Menge [g]	Protein [g]	Menge [g]	Protein [g]
1	0,007	0,003	0,008	0,002	0,006	0,003	0,017	0,003
2	0,020	0,009	0,023	0,006	0,018	0,008	0,052	0,010
3	0,068	0,031	0,076	0,021	0,059	0,026	0,172	0,032
4	0,203	0,094	0,228	0,063	0,176	0,077	0,517	0,097
5	0,676	0,312	0,759	0,211	0,586	0,257	1,724	0,324
6	2,028	0,936	2,276	0,633	1,759	0,770	5,172	0,972
7	6,759	3,119	7,586	2,109	5,862	2,568	17,241	3,241
Kumulativ	9,800	4,523	11,000	3,058	8,500	3,723	25,000	4,700

*02/2020-12/2019: Byrd Mill Company, Peanut Flour; 01/2021-12/2021: PB 2 Bell Plantation, Powdered Peanut Butter;
01/2022-07/2022: My Protein, Peanut Butter Powder

2.4.2 Abbruch der Provokation

Die orale Nahrungsmittelprovokation wird durch das ärztliche Personal stationär betreut und bewertet. Objektive Symptome wie generalisierte Urtikaria, Erbrechen oder pulmonale Obstruktion gelten dabei als Abbruchkriterien. Ein isoliertes Auftreten von perioraler Rötung oder wenigen perioralen Quaddeln, führt ebenso wie subjektive Symptome (Juckreiz, Bauchschmerzen) in der Regel nicht zu einem Provokationsabbruch (27, 105).

Bei Auftreten allergischer Reaktionen erfolgt eine medikamentöse Akuttherapie mittels systemischer Antihistaminika, Glukokortikoide, inhalative β_2 -Agonisten und intramuskuläres Adrenalin (27, 105). In Hinblick auf die Reaktionsschwere (Tabelle 2.3, Tabelle 2.4) und unter Einhaltung der standardisierten Handlungsanweisungen (SOPs) der Klinik wird sich für eine entsprechende Therapie seitens der behandelnden Ärzt:innen entschieden. Die zum Abbruch der Provokation führende Reaktionsdosis, individueller Schwellenwert der Patient:innen, ist Voraussetzung einer nachfolgenden Studienteilnahme und dient gleichzeitig als Grundlage der jeweiligen Interventionsberechnung (1).

2.4.3 Bewertung der Schweregradeinstellung

Die objektiv auftretenden Symptome können hinsichtlich ihrer Reaktionsschere charakterisiert und eingestuft werden. Die Beurteilung erfolgt mithilfe zweier Bewertungsskalen: (I) modifizierte Version des Bewertungsschemas für nahrungsmittelinduzierte Anaphylaxien nach Sampson und (II) Muraro Score (147-149).

Der Sampson Score wurde durch das Studienzentrum für die Bewertung der Reaktionsschwere im Rahmen der TINA-Studie eigenständig modifiziert. Maßgebliche Änderungen waren Folgende:

- Gastrointestinaltrakt: Diarrhoe bewertet als Grad 3 statt Grad 4.
- Oberer Respirationstrakt: Fließschnupfen und/oder Konjunktivitis bewertet als Grad 2 statt Grad 3; Ergänzende Symptome gemäß Grad 3: Zäpfchenödem, Gaumenödem, Obstruktion der oberen Atemwege; Ergänzende Symptome gemäß Grad 4: Verringerung des Peakflows (Peakflow ist die Bezeichnung für den expiratorischen Spitzenfluss, welcher zur Bestimmung der maximalen Atemfrequenz dient, die während einer kräftigen Ausatmung nach vollständiger Einatmung erreicht werden kann (150)).
- Kardiovaskuläres System: Ergänzende Symptome gemäß Grad 4: Präsynkope, Blässe, Akrozyanose, konvulsive (krampfartige) Synkope, Synkope.

Die Bewertungsstufen sind in Tabelle 2.3 und Tabelle 2.4 dargestellt. Treten mehrere Symptome gleichzeitig auf, so ist das schwerste objektive Symptom entscheidend für die Bestimmung des Schweregrades der allergischen Reaktion. Das vorliegende Bewertungsschema wird neben den allergischen Reaktionen unter Provokation auch bei akzidentiellen Verzehrereignissen extern, im häuslichen Umfeld oder bei möglicher Reaktion nach Interventionsgabe, herangezogen.

Tabelle 2.3: Modifizierter Sampson Score zur Einteilung allergischer Symptome

Einteilung der allergischen Symptome nach betroffenem Organsystem und Schweregrad (modifiziert durch das TINA-Studienteam nach (148)). Beim gleichzeitigen Auftreten mehrerer Symptome bestimmt das jeweils schwerste die Einstufung des Schweregrades.

Schweregrad	Haut	Gastrointestinaltrakt	Respiratorischertrakt	Kardiovaskuläres System	Neurologisch	Subjektive Symptome
1	Juckreiz, Kontakturtikaria, generalisierte Urtikaria (<3 Quaddeln), lokalisiertes Angioödem, Flush	Orale Allergiesymptome, Borborygmie (Hyperperistaltik)				
2	Generalisierte Urtikaria (≥ 3 Quaddeln), generalisierter Flush, generalisiertes Angioödem	Eines der oben genannten Symptome, Übelkeit, Bauchschmerzen, einmaliges Erbrechen	Fließschnupfen, Konjunktivitis	Schwitzen	Veränderung des Aktivitätsniveaus (z.B. innere Unruhe, Reizbarkeit, Aufregung)	Parästhesie, Gefühl von Zittern, Wärme, Kälte, geschwellenen Ohren
3		Eines der oben genannten Symptome plus wiederholtes Erbrechen, Diarrhoe	Eines der oben genannten Symptome, Zäpfchenödeme, Gaumenödeme, Obstruktion der oberen Atemwege, subjektive Schluckbeschwerden, subjektive Dyspnoe	Tachykardie, Schwindelgefühl, Haltungsschwindel	Veränderung des Aktivitätsniveaus sowie Angstzustände, Tremor	
4			Eines der oben genannten Symptome, Heiserkeit, objektive Dyspnoe, Stridor, sich wiederholender "bellender" Husten, Keuchen, objektive Schluckbeschwerden, Zyanose, Verringerung des Peakflows	Eines der oben genannten Symptome, Herzrhythmusstörungen, leichte Hypotonie (Blutdruckabfall), Präsynkope, Blässe, Akrozyanose, konvulsive (krampfartige) Synkope, Synkope	"Leichtsinn", Gefühl des "drohenden Untergangs"	
5		Verlust der Darmkontrolle	Atemstillstand	Schwere Bradykardie, schwere Hypotonie, Herzstillstand	Verlust des Bewusstseins	

Tabelle 2.4: Muraro Score zur Einteilung allergischer Symptome

Einteilung der allergischen Symptome nach betroffenem Organsystem und Schweregrad (149). Beim gleichzeitigen Auftreten mehrerer Symptome bestimmt das jeweils schwerste die Einstufung des Schweregrades.

Schweregrad	Haut	Gastrointestinaltrakt	Respiratorischertrakt	Kardiovaskuläres System	Neurologisch
1	Plötzlicher Juckreiz an Augen und Nase, generalisierter Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria, Angioödem	Orales Juckreiz, orales "Kribbeln", leichte LippenSchwellung, Übelkeit oder Erbrechen, leichte Bauchschmerzen	Nasenverstopfung und/oder Niesen, Rhinorrhö, Juckreiz im Hals, Engegefühl im Hals, leichtes Keuchen	Tachykardie (Anstieg > 15 Schläge/min)	Veränderung des Aktivitätsniveaus plus Angstzustände
2	Eines der oben genannten Symptome	Eines der oben genannten Symptome, krampfartige Bauchschmerzen, Durchfall, wiederkehrendes Erbrechen	Eines der oben genannten Symptome, Heiserkeit, "bellender" Husten, Schluckbeschwerden, Dyspnoe, mäßiges Keuchen	Wie oben beschrieben	"Schwindelgefühl", Gefühl des "drohenden Untergangs"
3	Eines der oben genannten Symptome	Eines der oben genannten Symptome, Verlust der Darmkontrolle	Eines der oben genannten Symptome, Zyanose oder Sättigung < 92 %, Atemstillstand	Hypotonie* und/oder Kollaps, Herzrhythmusstörungen, schwere Bradykardie und/oder Herzstillstand	Verwirrung, Verlust des Bewusstseins

* Hypotonie definiert als systolischer Blutdruck: 1 Monat bis 1 Jahr < 70 mmHg; 1 - 10 Jahre < [70 mmHg + (2 × Alter)]; 11-17 Jahre < 90 mmHg

2.5 Klinische Untersuchungsmethoden

Die Anamnese der Patient:innen beinhaltet neben der körperlichen Untersuchung (anthropometrische Messung, Erfassung der Vitalparameter), welche von einer Studienärztin durchgeführt wird, ebenfalls die detaillierte Erhebung der Allergiehistorie. Weiterhin erfolgt die Erfassung parallel bestehender, atopischer Erkrankungen (Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis) und weiteren Nahrungsmittelallergien und deren derzeitige medikamentöse Therapie (27). Darüber hinaus wird der familiäre Atopiestatus erhoben. Im Falle einer symptomatischen atopischen Dermatitis (Symptome in den letzten 12 Monaten) erfolgt die Erhebung des Hautstatus mittels SCORAD und EASI Score (151, 152). Die erhobenen Messwerte dienen zur objektiven Einschätzung des Schweregrades der atopischen Dermatitis, welche während des Studienverlaufs zum Zeitpunkt der Visiten stetig neu ermittelt werden (Tabelle 2.5). Als Nachweisverfahren zur allergischen Sensibilisierung erfolgt zudem ein HPT mit den studienspezifischen Allergenen: Erdnuss, Haselnuss, Walnuss und

Cashew. Neben dem kommerziellen Erdnussextrakt wird eine Prick-zu-Prick-Testung mit nativer Erdnuss, Haselnuss, Walnuss und Cashew durchgeführt. Dabei wird das jeweilige Allergen mithilfe einer Prick-Lanzette in die Epidermis gebracht und mit einer Positiv- (Histamin) und Negativ- (NaCl 0,9%) Kontrolle verglichen. Als positiver HPT gilt im Allgemeinen eine Quaddel mit einem mittleren Durchmesser von ≥ 3 mm (103, 104).

2.6 Biochemische Analyse

Im Rahmen der durchgeführten Studie werden neben Blutproben ebenfalls unterschiedliches Biomaterial der Studienteilnehmenden gesammelt. Die jeweiligen Abnahmen sind zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Studienjahres angesetzt und Tabelle 2.5 zu entnehmen.

2.6.1 Blutentnahme

Die Blutentnahmen erfolgen durch das studienärztliche Personal i.d.R. beim Legen des intravenösen Zugangs während der Nahrungsmittelprovokation. Bei Bedarf kann die Punktionsstelle der Patient:innen 15 Minuten zuvor mithilfe eines Lokalanästhetikums betäubt werden (EMLA®Pflaster, AstraZeneca, Wedel). Das gewonnene Blut dient zur Allergiediagnostik (Kapitel 1.4.1). Zusätzliche Blutproben werden im Rahmen der ergänzenden Teilprojekte der vorliegenden Studie entsprechend weiterverarbeitet (1).

2.6.2 Biomaterial

Die Untersuchung des Biomaterials der Patient:innen setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Zur Bestimmung von neuen Verfahren in der Allergiediagnostik und bzgl. des Allergiemonitorings dient eine Speichelprobe, die mithilfe eines Watteträgers gewonnen wird. Zur Analyse des Hautmikrobioms werden Hautabstriche mittels eines Wattebausches abgenommen. Außerdem wird das Darmmikrobiom der Teilnehmer:innen über eine Stuhlprobe untersucht. Eine Staubprobe aus dem Wohnzimmer sowie dem Kinderbett dient zur Untersuchung des Einflusses häuslicher Exposition unterschiedlicher Allergene.

2.7 Studienspezifische Datenerhebung

Über die körperliche Untersuchung und Anamnese sowie die Einsammlung von Bioproben (Biomaterial) hinaus werden die Teilnehmer:innen gebeten, Fragebögen zur Lebensqualität sowie zu gastrointestinale Beschwerden, Essverhalten, Belastung der Ernährungsempfehlung und der Schwere der allergischen Reaktion bei stationärer Nahrungsmittelprovokation im Studienverlauf auszufüllen. Die verwendeten Fragebögen sowie die entsprechenden Zeitpunkte hierfür sind in Tabelle 2.5 aufgelistet.

Zusätzlich wird die Allergiehistorie der Patient:innen mit Hilfe von vorgegangenen allergischen Reaktionen nach Kontakt oder Verzehr von Erdnuss und/oder Schalenfrüchten dokumentiert. Hierbei wird unterschieden zwischen initialem und akzidentellem Ereignis. Ein initiales Verzehrereignis, ist jenes, welches bei erstem Allergenkontakt zur diagnostizierten Allergie führt. Akzidentelle Verzehrereignisse sind jene, welche nach bereits bekannter Allergie auftreten. Ebenso wird das Verzehrverhalten bezüglich der Spurenkennzeichnung von Erdnuss und/oder Schalenfrüchten auf Nahrungsmittel erfragt genauso wie die mögliche Meidung anderer Hülsen- und/oder Schalenfrüchten aufgrund der vermuteten oder bestehenden Allergie.

Tabelle 2.5: Übersicht der durchgeführten Studienmaßnahmen

Auflistung der verwendeten Fragebögen und Studienmaßnahmen innerhalb der TINA-Studie (V1-PC4) nach Kategorien. Zusätzlich zu entnehmen sind die entsprechenden Zeitpunkte zu denen diese abgefragt und durchgeführt werden (V = Visite; PC = Phone Call).

Klinische Untersuchungsmethoden	V1	PC1	V2	PC2	V3	PC3	V4	PC4
Anthropometrische Messung	X		X		X		X	
Vitalparameter	X		X		X		X	
SCORAD und EASI Score	X		X		X		X	
Hautpricktest	X		X		X		X	
Biomaterialsammlung								
Blutentnahme	X							X
Stuhlprobe	X		X		X			X
Hausstaubprobe (Kinderbett, Wohnzimmer)	X		X*		X*			X
Hautabstriche	X							X
Speichelprobe	X		X		X			X
Fragebögen								
Lebensqualität (EQ5D5L, FAQLQ)	X	X				X		X
Gastrointestinale Beschwerden (PEESS)	X		X		X		X	
Allgemeines Essverhalten (intern erstellt)	X		X			X		X
Belastung der Ernährungsempfehlung (intern erstellt)			X			X		
Schwere der allergischen Reaktion (intern erstellt)		X						X

*nur Kinderbett

2.8 Ernährungsintervention

Während des Studienzeitraumes, erhalten Patient:innen mit einer Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie im Rahmen der gelockerten Eliminationsdiät (Verzehrgruppe) die Anweisung über die gewohnt strikte Allergenvermeidung hinaus mindestens dreimal pro Woche kleine Allergenmengen unterhalb ihres Schwellenwertes zu verzehren. Im Folgenden werden Aufbau, Berechnung und Anwendung der gelockerten Eliminationsdiät beschrieben.

2.8.1 Aufbau der gelockerten Eliminationsdiät

Die gelockerte Eliminationsdiät ist in drei aufeinander aufbauende Dosisstufen aufgeteilt, beginnend mit 1/100 der individuellen Schwellenwertdosis, ermittelt durch die Nahrungsmittelprovokation bei V0. Nach vier Monaten wird die Allergenmenge auf 1/50 (V2) und nach weiteren vier Monaten auf 1/10 (V3) des jeweiligen Schwellenwertes gesteigert. Das geplante Dosierungsschema kann bei Nichtvertragen oder bei unregelmäßigem Verzehr entsprechend reduziert werden (Kapitel 2.9.3). Neben der mündlichen Aufklärung über die Durchführung des regelmäßigen Verzehrs, erhalten die Teilnehmer:innen zu jeder neuen Dosierungsstufe eine entsprechende schriftliche Information, welche eine Auflistung der Produkte mit den jeweiligen Verzehrsmengen enthält. Darüber hinaus werden den Patient:innen die notwendigen Messlöffel und -becher ausgehändigt, welche zum genauen Abmessen der Mengen benötigt werden (Anhang Methodenteil, Abbildung A.1, Abbildung A.2) Sofern der tägliche Verzehr von mindesten 100 mg Erdnuss- oder Schalenfruchtprotein erreicht ist, dürfen die Patient:innen seitens des Studienteams ebenfalls auf die Meidung von Produkten mit Spurenkennzeichnung verzichten (Erdnuss: ab 1/10 der 6., 7. und kumulativen Titrationsstufe; Schalenfrüchte: ab 1/10 der 7. und kumulativen Titrationsstufe).

2.8.2 Produktauswahl und Mengerberechnung

Der folgende Abschnitt beschreibt die Produktauswahl sowie deren Mengerberechnung entsprechend der einzelnen Dosisstufen innerhalb der gelockerten Eliminationsdiät. Die Verzehrsmengen beziehen sich auf die Proteinmengen und daraus resultierenden Nussmengen der einzelnen Gaben während der oralen Nahrungsmittelprovokation (Tabelle 2.2). Die Berechnung und Produktauswahl unterteilen sich in folgende Schritte:

A. Mengenerberechnung der Intervention

Für jedes Studienallergen wird mittels der berechneten Nussmengen der jeweiligen Schwellwerte (5. Gabe, 6. Gabe, 7. Gabe und kumulative Gabe) der entsprechende Portionsverzehr der Dosisstufen 1/100, 1/50 und 1/10 ermittelt (Tabelle 2.2)

Die berechneten Nussmengen der gelockerten Eliminationsdiät, welche regelmäßig von den Teilnehmer:innen verzehrt werden sollte, ist detailliert in Tabelle A.1 aufgeführt.

Zur Berechnung der jeweiligen Nussmengen der unterschiedlichen Dosisstufen und Allergene, dienen die jeweiligen Proteinmengen des studienspezifischen Allergens als Dividenden. Divisor ist jeweils der Proteingehalt pro 100 g an Nuss (Erdnuss: 26g/100g Erdnuss; Haselnuss: 15g Protein/100g Haselnuss; Walnuss: 15g/100g Walnuss; Cashew: 18,8g/100g Cashew). Die Nussmengen werden dann entsprechend der Dosisstufe durch 100, 50 oder 10 geteilt. Der daraus gebildete Quotient stellt die Nussmenge der jeweiligen Dosisstufe des Schwellwertes dar.

B. Produktauswahl

Die Auswahl der Interventionsprodukte aus dem kommerziellen Nahrungsmittelhandel erfolgt unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren. Als Voraussetzung gilt die Eigenschaft der homogenen Verteilung des Allergens im Produkt. Eine gleichmäßige Verteilung aller Zutaten innerhalb einer Portionsgröße sollte gegeben sein. Kleine Stückchen von Nüssen oder anderen Zutaten sind demnach ein Ausschlusskriterium, da hierdurch einzelne abgemessene Portionsgrößen unterschiedliche Mengen des Allergens enthalten könnten. Über die Homogenität des Produktes hinaus sind ein langes Haltbarkeitsdatum sowie die Möglichkeit des Einfrierens wichtige Eigenschaften für die Praktikabilität und alltagstaugliche Anwendung der gelockerten Eliminationsdiät. Als Interventionsprodukte dienen daher vorzugsweise Nussdrinks, aber auch Aufstriche, Schokoladen oder Erdnussflips. Eine Liste der verwendeten Nahrungsmittel sind in Tabelle A.2 (Anhang Methodenteil) aufgeführt. Die verwendete Produkte werden von den Studienteilnehmer:innen eigenständig gekauft und sollten demnach als handelsübliche Ware gelistet sein. Die Produkte und deren Zutatenliste sowie der entsprechende Allergengehalt werden in regelmäßigen Abständen durch das Studienteam kontrolliert und bei möglichen Änderungen entsprechend angepasst oder ausgetauscht.

C. Überprüfung der Produkteignung mithilfe der Mengenermittlung

Basierend auf der jeweilig berechneten Verzehrsmenge an Nussallergen wird mithilfe des Allergengehaltes eines ausgewählten Produktes der mögliche Produktverzehr [g] ermittelt. Da die Produkte vorzugsweise in den ausgehändigten Messlöffeln abgemessen werden sollten, wird mit Hilfe eines Umrechnungsfaktors der mögliche Produktverzehr in ml berechnet. Das Gewicht eines Messlöffels mit Produktinhalt ergibt sich aus dem Durchschnitt von zehn abgewogenen 0,5 ml Messlöffeln mit dem jeweiligen Produktinhalt.

In einem weiteren Schritt werden nun die möglichen Verzehrsmengen mithilfe festgelegter Rundungsregeln angeglichen (Anhang Methodenteil Tabelle A.3). Anschließend wird die Alltagstauglichkeit der gerundeten Verzehrsmengen überprüft. Berücksichtigt werden hierbei neben realistischen Portionsgrößen auch die Auswahl an Messlöffel (0,5 ml; 1 ml; 2,5 ml; 5 ml; 10 ml; 15 ml; 25 ml; 50 ml) und das Fassungsvermögen der Messbecher (30 ml) (Anhang Methodenteil Abbildung A.1, Abbildung A.2). Tabelle 2.6 zeigt beispielhaft für die Berechnung aller Interventionsprodukte die vollständige Berechnung für das Produkt *Koro - Bio Erdnussdrink*. Bei festen Nahrungsmitteln wie Erdnussflips, Schokolade oder Nudeln, welche nicht mit Messlöffel oder -becher abgemessen werden können, entfällt die Umrechnung in ml sowie die Rundungsregeln. Tabelle 2.7 zeigt die vollständige Berechnung für das Produkt *Heimatgut - Quinoa-Erdnussflips*.

Tabelle 2.6: Berechnungstabelle der Verzehrsmengen des Interventionsproduktes Koro Bio Erdnussdrink

Darstellung der vollständigen Berechnungsschritte für das Interventionsprodukt Koro Bio Erdnussdrink innerhalb der gelockerten Eliminationsdiät für die jeweiligen Schwellenwerte und Dosierungszeiträume. Ausgehend von der entsprechenden Nussmenge wird der mögliche Produktverzehr [g] mithilfe des Erdnussgehaltes [%] berechnet. Mithilfe des Umrechnungsfaktors von 0,98 erfolgt die Berechnung des möglichen Produktverzehrs in [ml]. Die möglichen Verzehrsmengen werden durch Rundungsregeln angeglichen. Im finalen Schritt erfolgt die Realisierung der alltäglichen Anwendung durch die Mengenangaben in Messlöffel und Messbecher.

Nussdrink						
Koro						Erdnussgehalt [%]
Bio Erdnussdrink						10
Gabe	Zeitraum der Aufdosierung	Menge EN [g]	Möglicher Produktverzehr [g]	Möglicher Produktverzehr [ml]	Werte gerundet	alltägliche Anwendung
5.	1. bis 4. Monat	0,012	0,12	0,12	-	-
	5. bis 8. Monat	0,024	0,24	0,24	-	-
	9. bis 12. Monat	0,120	1,20	1,18	1	1 ml Messlöffel
6.	1. bis 4. Monat	0,036	0,36	0,35	-	-
	5. bis 8. Monat	0,072	0,72	0,71	0,5	0,5 ml Messlöffel
	9. bis 12. Monat	0,360	3,60	3,53	3,5	2,5 ml + 1 ml Messlöffel
7.	1. bis 4. Monat	0,120	1,20	1,18	1	1 ml Messlöffel
	5. bis 8. Monat	0,240	2,40	2,35	2,5	2,5 ml Messlöffel
	9. bis 12. Monat	1,200	12,00	11,76	11,5	11 ml Messbecher + 0,5 ml Messlöffel
kumulative	1. bis 4. Monat	0,174	1,74	1,71	1,5	3x 0,5 ml Messlöffel
	5. bis 8. Monat	0,348	3,48	3,41	3,5	2,5 ml + 1 ml Messlöffel
	9. bis 12. Monat	1,740	17,40	17,05	17	17 ml Messbecher

0,5 ml entsprechen	0,51
Umrechnungsfaktor	0,98

Tabelle 2.7: Berechnungstabelle der Verzehrsmengen des Interventionsproduktes Heimatgut Quinoa-Erdnussflips

Darstellung der vollständigen Berechnungsschritte für das Interventionsprodukt Heimatgut Quinoa-Erdnussflips innerhalb der gelockerten Eliminationsdiät für die jeweiligen Schwellenwerte und Dosierungszeiträume. Ausgehend von der entsprechenden Nussmenge wird der mögliche Produktverzehr [g] mithilfe des Erdnussgehaltes [%] berechnet. Unter Berücksichtigung der Stückzahl eines Flips [g] wird die Stückzahl der jeweiligen Dosierungsschritte berechnet und anschließend auf Alltagstauglichkeit geprüft.

Erdnussflip						
Heimatgut						Erdnussgehalt [%]
Quinoa-Erdnussflips						12,9
Gabe	Zeitraum der Aufdosierung	Menge EN [g]	Möglicher Produktverzehr [g]	1 Stück [g]	Werte gerundet	alltägliche Anwendung
5	1. bis 4. Monat	0,012	0,09	0,45g	*	*
	5. bis 8. Monat	0,024	0,19		1/2 Stück	1/2 Stück
	9. bis 12. Monat	0,120	0,93		2 Stück	2 Stück
6	1. bis 4. Monat	0,036	0,28		1/2 Stück	1/2 Stück
	5. bis 8. Monat	0,072	0,56		1 Stück	1 Stück
	9. bis 12. Monat	0,360	2,79		6 Stück	6 Stück
7	1. bis 4. Monat	0,120	0,93		2 Stück	2 Stück
	5. bis 8. Monat	0,240	1,86		4 Stück	4 Stück
	9. bis 12. Monat	1,200	9,30		20 Stück	20 Stück
kumulative	1. bis 4. Monat	0,174	1,35		3 Stück	3 Stück
	5. bis 8. Monat	0,348	2,70		6 Stück	6 Stück
	9. bis 12. Monat	1,740	13,48		30 Stück	nicht geeignet

* 1 Flip in 2 ml Wasser auflösen , davon 0,5ml verzehren

2.9 Sicherheitsprofil

Alle Studienteilnehmer:innen können während des gesamten Studienverlaufs ihre bisherige Medikation (sofern kein Ausschlusskriterium) inklusive die zur Behandlung von Begleiterkrankungen wie Asthma, allergischer Rhinitis oder atopischer Dermatitis dienen, weiter einnehmen. Antihistaminika sind drei bis fünf Tage vor der oralen Nahrungsmittelprovokation abzusetzen.

Während des Studienjahres sind die Teilnehmer:innen stets angehalten, ein Notfallset zur Behandlung von allergischen Reaktionen nach akzidentellen Verzehrereignissen oder ggf. nach Interventionsgabe mit sich zu führen. Die nachfolgenden Abschnitte dienen zur differenzierten Auflistung von Maßnahmen, welche das Sicherheitsprofil der Patient:innen während des Studienjahres charakterisieren.

2.9.1 Studientagebuch

Um das Sicherheitsprofil der Studienteilnehmer:innen vollständig zu erfassen, wird den Erziehungsberechtigten zu Beginn der Studie (V1) ein sog. Allergietagebuch ausgehändigt, welches über das gesamte Studienjahr auszufüllen ist (Anhang Methodenteil, A.1.2 Studientagebuch). Das Tagebuch für die Vermeidungsgruppe ist in zwei Teile geteilt: (I) Versehentlicher Kontakt mit einem allergieauslösenden Nahrungsmittel und (II) Sonstige Beschwerden/Krankheiten. Das Tagebuch der Verzehrgruppe wird um (III) Verzehr des relevanten Nahrungsmittelallergens im Rahmen der gelockerten Eliminationsdiät ergänzt. Aufzulisten sind hierbei das entsprechende Produkt, das zeitliche Auftreten und die Symptomatik einer möglichen allergischen Reaktion sowie ggf. verabreichte Medikamente. Um die Reaktion besser einordnen zu können, sind ebenfalls mögliche Augmentationsfaktoren wie Sport, bakterielle oder virale Infekte, Pollenflug oder Einnahme von Medikamenten anzugeben. Alle Teilnehmer:innen sind angehalten, entsprechende Tagebuchabschnitte gewissenhaft auszufüllen und im Falle eines bewussten oder versehentlichen Kontaktes mit einem allergieauslösenden Nahrungsmittel, bei allergischer Reaktion sowie wiederkehrenden Beschwerden des Magen-Darm-Traktes nach Interventionsverzehr, umgehend das Studienteam zu informieren. Entsprechende Ereignisse können anschließend in die Patient:innenakte aufgenommen und bei Bedarf eine Reduktion der Interventionsdosis vorgenommen werden. Des Weiteren kann mit Hilfe des Tagebuches und der Dokumentation über die regelmäßige Einnahme der gelockerten Eliminationsdiät die

Einhaltung der Verzehrsanleitung (Compliance) der Teilnehmer:innen erfasst werden. Zusätzlich dienen die vier geplanten PCs ebenfalls zur Überprüfung des Sicherheitsprofils (Telefonanrufe (PC1 - PC4)). Bei schwereren allergischen Reaktionen sowie bei Verabreichung von i.m. Adrenalin sind die Erziehungsberechtigten zusätzlich angehalten den Notarzt zu kontaktieren.

2.9.2 Erfassung von unerwünschten Ereignissen

Um das Sicherheitsprofil der Studienteilnehmer:innen zu klassifizieren, dient folgende Einteilung:

Unerwünschte Ereignisse von Interesse (AEI)

Die im Tagebuch erfassten unerwünschten Ereignisse nach akzidentiellem Verzehr werden nach ausführlicher Anamnese und studienärztlicher Einschätzung als unerwünschte Ereignisse von Interesse (AEI) definiert. Allergische Soforttypreaktionen nach Interventionsverzehr werden als interventionsbedingte AEIs bezeichnet. Für alle auftretenden Symptome erfolgt neben Ermittlung des Schweregrades der Reaktion (Tabelle 2.3 und Tabelle 2.4) zudem die Dokumentation des verzehrten Nahrungsmittels oder Interventionsprodukts, des Zeitraums zwischen Verzehr und Reaktionsbeginn sowie der ggf. verabreichten Medikation (Anhang Methodenteil, Dokumentation von unerwünschten Ereignissen). Wiederholt sich das gleiche Verzehrereignis (gleicher Auslöser, gleicher Zeitintervall, gleiche Symptomatik) an aufeinanderfolgenden Tagen wird zusammenfassend von einem wiederholenden Ereignis gesprochen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Neben den AEIs werden zusätzlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) dokumentiert (Anhang Methodenteil, Dokumentation von unerwünschten Ereignissen). Entsprechend § 3 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis gilt folgende Definition: „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohlich ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat“ (153).

2.9.3 Reduktion der Interventionsdosis

Sofern die initiale Interventionsdosis, berechnet durch den ermittelten Schwellenwert während V0, nicht vertragen wird, kann durch die Studienleitung und die studienärztliche Fachkraft eine Interventionsanpassung erfolgen. Wie Tabelle 2.8 zu entnehmen, ist eine Reduktion des Schwellenwertes auf die nächst niedrigere logarithmische Stufe möglich. Pro Studienteilnehmer:in kann maximal eine Schwellenwertreduktion vorgenommen werden, wobei 1/100 der 5. Dosis als Mindestmenge an Allergen toleriert werden muss. Wird diese Allergenmenge nicht vertragen, ist ein Interventionsabbruch die Folge.

Tabelle 2.8: Mögliche Schwellenwertreduktion bei Nichtvertragen der Studienintervention

Aufführung der Reduktionsschritte des Schwellenwertes bei Nichtvertragen der Studienintervention ausgehend von dem ermittelten Schwellenwert durch die Nahrungsmittelprovokation während der Screeningvisite.

Ermittelter Schwellenwert*	Mögliche Schwellenwertreduktion
5. Gabe	-
6. Gabe	5. Gabe
7. Gabe	6. Gabe
Kumulative Gabe	6. Gabe

* durch orale Nahrungsmittelprovokation bei Screeningvisite

Kommt es während der Zwischensvisiten V2 und V3 im Rahmen der Interventionssteigerung zu leichten allergischen Reaktionen (z. B. Bauchschmerzen, Erythem, leichte Urtikaria) können folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

- Reduktion der Interventionsdosis auf die nächst kleinere Gabe im Rahmen einer ungeplanten Visite unter ärztlicher Aufsicht.
- Kombination der Interventionsdosis mit einer Mahlzeit.
- Im Falle von wiederkehrenden Bauchschmerzen: Verzehr der tolerierten Interventionsmenge für weitere zwei Monate. Anschließend wird in einer separaten Visite die Interventionsdosis um die Hälfte der folgenden Interventionsstufe erhöht. Bei Verträglichkeit der Allergenmenge, erfolgt nach weiteren zwei Monaten die Steigerung auf die endgültige Interventionsdosis.
- Im Falle von Erythem, Rötung oder milder Urtikaria: Verzehr der tolerierten Interventionsmenge für weitere zwei Wochen. Anschließend wird in einer separaten Visite die Interventionsdosis um die Hälfte der folgenden Interventionsstufe erhöht. Bei Verträglichkeit der Allergenmenge erfolgt nach weiteren zwei Monaten die Steigerung auf die endgültige Interventionsdosis.

2.9.4 Compliance

Patient:innen, welche die gelockerte Eliminationsdiät verfolgen, sind angehalten mindestens an drei Tagen/Woche die vorgeschriebene Interventionsdosis zu verzehren. Beträgt der Verzehr < 3 Mal/Woche wird diese als nicht compliant eingestuft. Besteht eine Incompliance über drei Wochen hinweg (entweder drei unabhängige oder aufeinanderfolgenden Wochen) führt dieses Verhalten zu einer Protokollabweichung (PD) und führt bei wiederholtem Auftreten zu einer vorzeitigen Beendigung der Intervention (Studienabbruch). Darüber hinaus führt in der Vermeidungsgruppe der beabsichtigte Verzehr des spezifischen Allergens ebenfalls zur PD. Bei wiederholtem Auftreten, d.h. > 3 Mal während des Studienzeitraums schließt sich ebenfalls die vorzeitige Beendigung der Intervention an. Die Patient:innen sind angehalten ihren Interventionsverzehr sowie akzidentielle und interventionsbedingte AEs in ihrem Tagebuch zu dokumentieren.

2.9.5 Vorzeitiger Studienabbruch

Ein vorzeitiger Studienabbruch ist möglich bei (I) Rücknahme der Einwilligung (II) Nicht erfolgte Rückkehr („lost to follow up“) oder (III) Schwangerschaft nach Studieneinschluss. Die Teilnehmer:innen, welche die Studie aus einer der genannten Gründe abbrechen, werden nicht ersetzt. Es wird eine vorzeitige Studienabbruchvisite angesetzt. Darüber hinaus kann es bei erhöhtem Gesundheitsrisiko für die Teilnehmenden der Interventionsgruppe nach Entscheidung des PIs zu einem vorzeitigen Studienabbruch kommen. Dies beinhaltet:

- Objektive allergische Reaktionen bei erstem Interventionsverzehr auf 1/100 des individuellen Schwellenwertes und/oder anhaltende Unverträglichkeit gegenüber einer Verringerung der Einnahme der Studienintervention (Tabelle 2.8).
- SAE im Zusammenhang mit dem Verzehr der Studienintervention, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordert.
- Nichteinhaltung der Vorgaben, d.h. wiederholter unzureichender Verzehr kleiner Allergenmengen in der Verzehrgruppe oder ein wiederholtes Ereignis des beabsichtigten Verzehrs in der Vermeidungsgruppe (Kapitel 2.9.4).

2.10 Datenmanagement

Die papierbasierten Daten der Teilnehmer:innen wurden durch eine Studienmitarbeiterin in das Softwaresystem REDCap 12.0 (Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA) eingegeben. Die Datenbereinigung erfolgte anschließend durch einen Datenmanager. Durch eine weitere Studienmitarbeiterin erfolgte zusätzlich ein überprüfender Abgleich der Originaldaten.

2.11 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 27.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die graphischen Darstellungen wurden mit GraphPad Prism 9.3 für Windows (GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA) erstellt. Für stetige Daten wurde jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median und IQR, für kategoriale Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Da es sich um eine explorative Datenanalyse handelt, wurde kein Signifikanzniveau festgelegt und alle p-Werte werden als explorativ erachtet, ohne Adjustierung für multiples Testen. Aufgrund der kleinen Stichprobe und da die Daten häufig nicht normalverteilt sind, wird bei Gruppenvergleichen (strikte vs. gelockerte Eliminationsdiät) bezogen auf die Zielvariable Anzahl AEI der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Daten, welche in dem festgelegten Zeitraum (Juli 2020 – Juli 2022) generiert wurden und zur Beantwortung der Zielsetzung dieser Ausarbeitung dienen, präsentiert. Die angesetzte Studiendauer beträgt pro Studienteilnehmer:in 12 Monate unterteilt in drei Studienabschnitte (1. - 4. Monat, 5. - 8. Monat, 9. - 12. Monat). In einzelnen Fällen konnte aufgrund von persönlichen Gründen oder Schwierigkeiten hinsichtlich der Terminvereinbarung das angesetzte Studienzeitfenster nicht eingehalten werden, was eine Verlängerung der Studiendauer nach sich zog. Aufgrund der Covid-19 Pandemie und die dadurch entstanden Beschränkungen hinsichtlich des Patient:innenkontaktes verlängerte sich die Studienzeit einiger Patient:innen zusätzlich (bis zu 16 Monate). Prämisse war, dass die Teilnehmer:innen, welche die gelockerte Eliminationsdiät verfolgen, mindestens vier Monate auf den jeweiligen Dosisstufen verbleiben.

3.1 Studienkollektiv

Während des Rekrutierungsjahres ist das Studienteam mit 211 Familien und deren Kindern bzw. Jugendlichen mit Verdacht auf oder bereits diagnostizierter Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie bezüglich einer möglichen Studienteilnahme in Kontakt getreten. Hiervon sind 93 mögliche Patient:innen aufgrund von mangelndem Interesse oder Nichterfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien als PreScreening Failure definiert worden. 71 Studieninteressent:innen sind zu diesem Zeitpunkt weiterhin im Prozess des PreScreenings gewesen. 47 Patient:innen erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien und durchliefen in dem genannten Rekrutierungsfenster die Screeningvisite. Während der oralen Nahrungsmittelprovokation kam es bei 12 Teilnehmer:innen zu einer allergischen Reaktion vor der 5. Gabe, wodurch Ihnen der weitere Studienverlauf verwehrt blieb (Screening Failure). Weitere 12 konnten aufgrund einer Toleranz nicht in die Interventionsstudie eingeschlossen werden. 23 Kinder und Jugendliche zeigten während der oralen Nahrungsmittelprovokation allergische Reaktionen ab der 5. Gabe und wurden in eine der zwei Studiengruppen randomisiert. 12 Patient:innen sind der Vermeidungsgruppe zugeteilt worden, wobei eine Familie direkt im Anschluss ihre Einwilligung zurückzog. Die restlichen 11 Teilnehmenden verfolgten eine gelockerte Eliminationsdiät im Rahmen der Verzehrgruppe. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung haben je Studienarm 10 Studienteilnehmer:innen die Abschlussvisite

V4 durchlaufen, wobei das Sicherheitsprofil einer Patientin aus der gelockerten Eliminationsdiät aufgrund von mangelnden Daten nicht ausgewertet werden konnte (n = 19) (Abbildung 3.1).

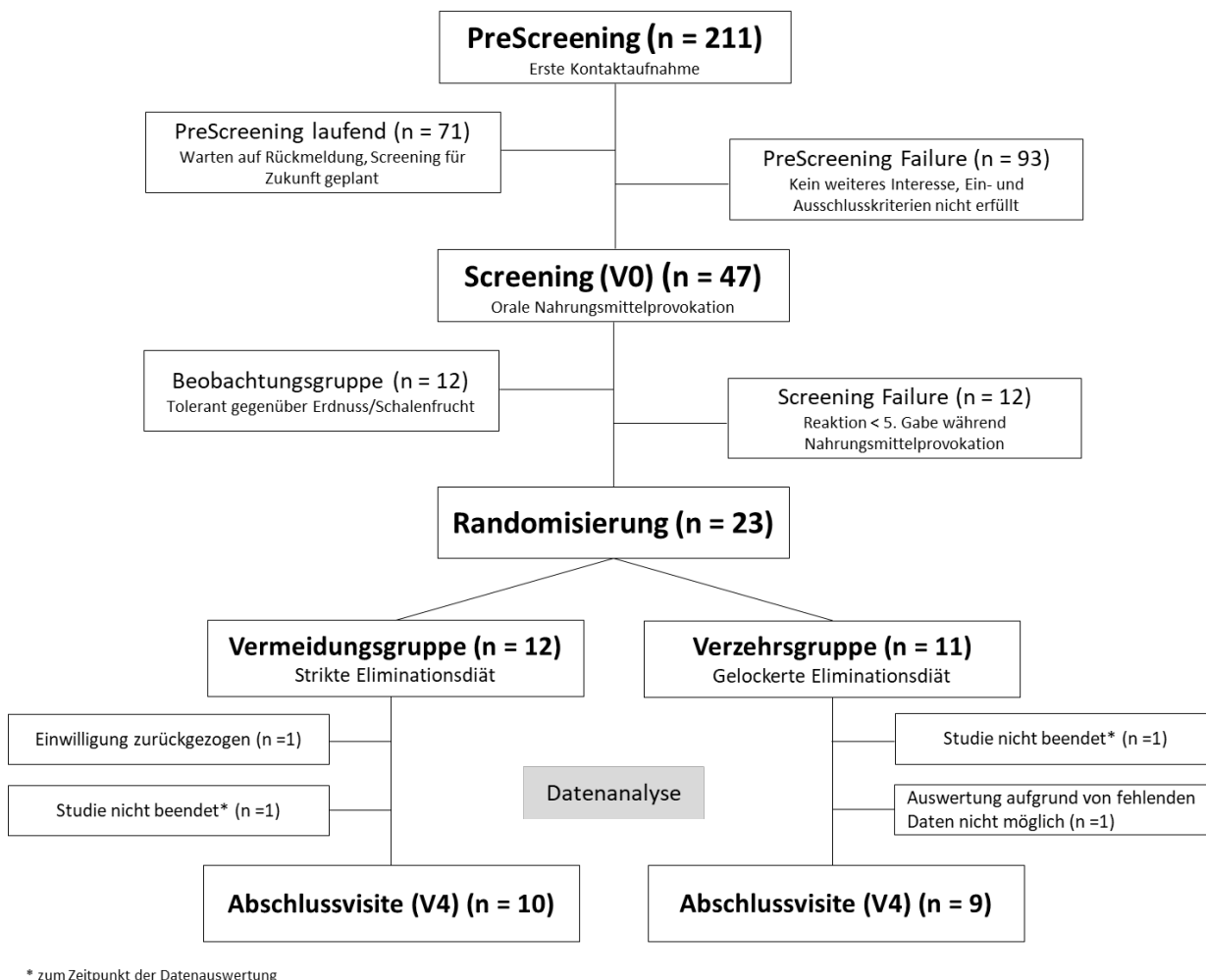


Abbildung 3.1: Flussdiagramm zum Patient:inneneinschluss

Veranschaulichung des Patient:inneneinschlusses in die TINA-Studie von PreScreening bis hin zur Zuordnung in die zwei Studiengruppen mit anschließendem Verlauf des Studienjahres. Patient:innen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, werden 1:1 in eine der zwei Studienarme randomisiert. Das Studienjahr ist mit der Abschlussvisite V4 beendet.

3.1.1 Anamnetische und klinische Charakteristika

Unter Berücksichtigung der zwei Studienarme sind in Tabelle 3.1 Charakteristika, Atopische Komorbiditäten und die Allergiehistorie der 19 Patient:innen zum Zeitpunkt des Studienbeginns (V0) aufgeführt.

Tabelle 3.1: Parameter zur Beschreibung der Patient:innencharakteristik

Darstellung von Anzahl (%), Mittelwert, SD und Median der charakterisierenden Parameter, atopischen Komorbiditäten und der Allergiehistorie zur näheren Beschreibung der Studienteilnehmer*innen entsprechend der Studiengruppen.

	Strikte Eliminationsdiät n = 10 n (%) Mittelwert ± SD (Median)	Gelockerte Eliminationsdiät n = 9 n (%) Mittelwert ± SD (Median)
Charakteristika		
Geschlecht männlich	6 (60 %)	5 (55,6 %)
Alter [Jahre]	5,5 ± 3,9 (4,5)	7 ± 4,6 (5)
Body Mass Index [kg/m ²]	16,5 ± 1,7 (16,5)	16,6 ± 2,5 (15,8)
Klinische Faktoren		
Atopische Komorbiditäten (jemals)	9 (90 %)	9 (100 %)
Atopische Dermatitis	8 (80 %)	9 (100 %)
Bronchiale Hyperreagibilität	1 (10 %)	2 (22 %)
Asthma bronchiale	1 (10 %)	2 (22 %)
Allergische Rhinoconjunktivitis	3 (30 %)	4 (44 %)
Atopische Komorbiditäten (derzeit)	7 (70 %)	7 (77,8 %)
Atopische Dermatitis	5 (63 %)	5 (56 %)
Bronchiale Hyperreagibilität	1 (100 %)	0
Asthma bronchiale	1 (100 %)	2 (100 %)
Allergische Rhinoconjunktivitis	3 (100 %)	4 (100 %)
Allergiehistorie		
Erdnuss	Verdacht auf	4 (40 %)
	Ärztlich diagnostiziert	5 (50 %)
Haselnuss	Verdacht auf	4 (40 %)
	Ärztlich diagnostiziert	2 (20 %)
Walnuss	Verdacht auf	7 (70 %)
	Ärztlich diagnostiziert	0
Cashew	Verdacht auf	5 (50 %)
	Ärztlich diagnostiziert	1 (10 %)

3.1.2 Charakteristika unter Berücksichtigung des studienspezifischen Allergens

Grundlage der vorliegende Auswertung ist die Randomisierung der Studienteilnehmer:innen in die zwei Studiengruppen. 53 % der Patient:innen verfolgen die strikte und 47 % die gelockerte Eliminationsdiät. Die charakterisierenden Parameter unter Berücksichtigung des studienspezifischen Allergens sind Tabelle 3.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.2: Parameter zur Charakterisierung der Patient:innen entsprechend des Studienallergens
Darstellung von Anzahl (%), Mittelwert und SD der charakterisierenden Parameter (studienspezifisches Allergen, Titrationsstufe, gesamt-, spezifisches- und komponentenspezifisches-IgE und Hautpricktest) der Studienteilnehmer:innen unter Berücksichtigung des eingeschlossenen Studienallergens.

	Strikte Eliminationsdiät n = 10 n (%) / Mittelwert ± SD				Gelockerte Eliminationsdiät n = 9 n (%) / Mittelwert ± SD			
	Gesamt-IgE [kU/L]	n = 8 354,1 ± 341,2				n = 8 777,7 ± 562,8		
Studienspezifisches Allergen	Erdnuss 4 (40 %)	Haselnuss 2 (20 %)	Walnuss 3 (30 %)	Cashew 1 (10 %)	Erdnuss 4 (45 %)	Haselnuss 1 (11 %)	Walnuss 3 (33 %)	Cashew 1 (11 %)
Titrationsstufe								
5. Gabe	1 (25 %)	1 (50 %)	2 (67 %)	0	3 (75 %)	1 (100 %)	2 (67 %)	0
6. Gabe	1 (25 %)	0	0	1 (100 %)	0	0	1 (33 %)	1 (100 %)
7. Gabe	2 (50 %)	1 (50 %)	1 (33 %)	0	1 (25 %)	0	0	0
Kumulative Gabe	0	0	0	0	0	0	0	0
Spezifisches IgE [kU/L]	10,9 ± 16,4	53,7 ± 65,5	3,9 ± 1,2	4,74	27 ± 27,5	1,11	13,6 ± 5,6	0,49
Komponentenspezifisches IgE [kU/L]	Ara h2 1,1 ± 0,4	Cor a 14 7,9 ± 8,2	Jug r 1 3,1 ± 1,4	Ana o 3 0,1	Ara h2 10,0 ± 7,3	Cor a 14 2,26	Jug r 1 8,4 ± 0	Ana o 3 0,11
Hautpricktest [mm]	n = 3	n = 1	n = 1	n = 1	n = 4	n = 1	n = 3	n = 0
Histamin (ALK Extrakt)	3,5 ± 0,5	4,0	5,0	6,0	4,5 ± 1,2	3,5	4,5 ± 1,0	-
Allergen (ALK Extrakt)	5,5 ± 2,6	-	-	-	8,3 ± 0,9	-	-	-
Native Nuss	-	4,0	3,0	6,0	-	7,0	6,2 ± 3,4	-
Geröstete Nuss	0,0 ± 0,0	3,0	-	-	5,1 ± 3,1	6,0	-	-

3.2 Interventionsbedingte allergische Reaktionen

Die Überprüfung des Sicherheitsprofils der gelockerten Eliminationsdiät basiert primär auf der Untersuchung allergischer Reaktionen, die unmittelbar in Zusammenhang mit dem Interventionsverzehr stehen. Zur näheren Differenzierung erfolgt die Unterteilung der interventionsbedingten allergischen Reaktionen in einmalige und wiederholende Ereignisse, welche im folgenden Kapitel analysiert werden.

3.2.1 Anzahl der interventionsbedingten allergischen Reaktionen

Die Studienteilnehmer:innen, welche die gelockerte Eliminationsdiät verfolgten, meldeten insgesamt 82 interventionsbedingte AEs, von denen 67,1% als einmaliges und 32,9 % als wiederholendes Ereignis aufgetreten sind. Abbildung 3.2.A veranschaulicht die

patient:innenbezogene Anzahl der jeweiligen Ereignisse. Insgesamt äußerten sich 62,2 % der Ereignisse ausschließlich mit OAS ($n = 51$), wovon 64,7 % wiederum auf einmalige Ereignisse zurückzuführen sind ($n = 33$). 15,9 % der dokumentierten Verzehrereignisse traten mit objektiver Symptomatik auf, wobei alle davon als einmaliges Ereignis gemeldet wurden ($n = 13$). 22 % der Ereignisse zogen andere subjektive Symptome mit sich, welche sich gleichermaßen auf einmalige und wiederholende Ereignisse verteilen. Abbildung 3.2.B und Abbildung 3.2.C veranschaulichen die entsprechende Verteilung der geäußerten Symptome bezogen auf die Ereignisart.

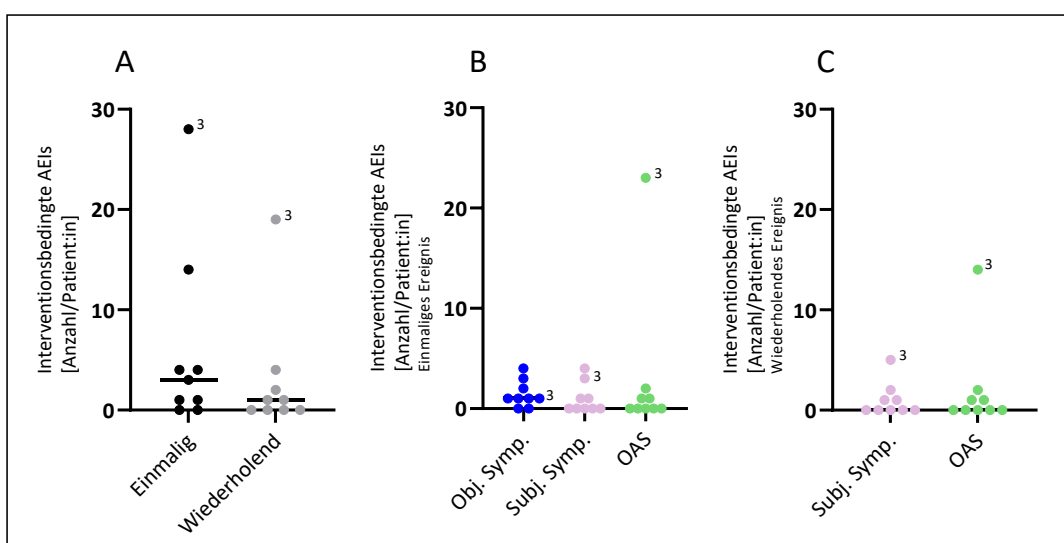


Abbildung 3.2: Patient:innenbezogene Anzahl der interventionsbedingten allergischen Reaktionen. Darstellung der Gesamtzahl der interventionsbedingten AEIs pro Patient:in aus der Verzehrgruppe unterteilt in einmaliges und wiederholendes Ereignis (Abbildung 3.2.A). Abbildung 3.2.B ordnet die Gesamtzahl der einmaligen Ereignisse pro Patient:in der jeweiligen allergischen Symptomatik. In Abbildung 3.2.C erfolgt entsprechende Zuordnung für die wiederholenden Ereignisse nach Interventionsverzehr. Darstellung von Median und IQR. Gesonderte Kennzeichnung von Patient 3; Abkürzung: Objektive Symptome (Obj. Symp.), Subjektive Symptome (Subj. Symp.), Orale Allergiesymptome (OAS).

Patient: 3 ist in Abbildung 3.2 gesondert gekennzeichnet. Er meldete insgesamt 47 interventionsbedingte AEIs (57,3 %), wovon 59,6 % einmalige und 40,4 % wiederholende Ereignisse waren. Bezogen auf die einmaligen Ereignisse verliefen davon 82,1 % mit isoliertem OAS ($n = 23$), 3,6 % ($n = 1$) mit objektiver und 10,7 % ($n = 3$) mit anderer subjektiver Symptomatik. Die wiederholenden Ereignisse äußerten sich in 73,7 % ($n = 14$) mit OAS und in 26,3 % ($n = 5$) der Fälle mit anderer subjektiver Symptomatik.

3.2.2 Kumulative Inzidenz der interventionsbedingten AEs

Das Auftreten der interventionsbedingten AEs entsprechend dem Studienverlauf ist Abbildung 3.3 in Form von kumulativen Indizes zu entnehmen. Unter Berücksichtigung der allergischen Reaktionen werden die jeweiligen Inzidenzen entsprechend der Ereignisform einmalig (Abbildung 3.3.A) und wiederholend (Abbildung 3.3.B) zugeordnet. Einmalige Ereignisse mit ausschließlich OAS Symptomatik treten relativ gleichmäßig bezogen auf die drei bzw. vier Studienabschnitte auf. Hingegen treten allergische Reaktionen mit objektiven Symptomen im ersten und letzten Studienabschnitt häufiger auf als im 5. - 8. Monat. Die allergischen Reaktionen mit rein subjektiven Symptomen sind sowohl für einmalige als auch wiederholenden Ereignisse vor allem in den ersten vier Studienmonaten gemeldet worden. Die Inzidenz der wiederholenden Ereignisse mit isolierter OAS Symptomatik steigt vor allem im letzten Abschnitt des Studienjahres an (Abbildung 3.3.B).

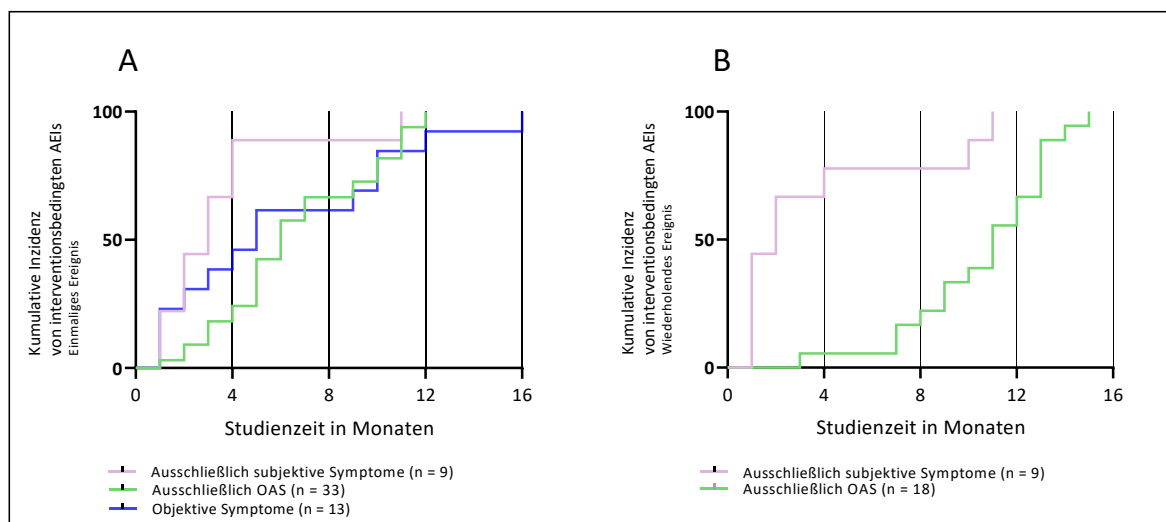


Abbildung 3.3: Kumulative Inzidenz der interventionsbedingten AEs

Abbildung der AEs nach Interventionsverzehr entsprechend ihrer allergischen Symptomatik bezogen auf die Studienzeit in Monaten. Abbildung 3.3.A differenziert die einmaligen, Abbildung 3.3.B die wiederholenden Ereignisse hinsichtlich ihrer allergischen Symptomatik. Abkürzung: Orale Allergiesymptome (OAS).

3.2.1 Schweregrad und Medikation

Neben der dokumentierten Anzahl der interventionsbedingten allergischen Reaktionen mit objektiver Symptomatik werden diese hinsichtlich ihres Schweregrades und der ggf. verabreichenden Medikation analysiert (Tabelle 3.3, Tabelle 3.4).

Bei den einmaligen Ereignissen mit objektiver Symptomatik, welche sich alle isoliert mit einem Organsystem äußerten, wurden in zwei Fällen durch die Eltern Medikamente verabreicht (Tabelle 3.3). Die detaillierten Charakteristika der Ereignisse sowie der entsprechende Schweregrad und die nachfolgenden Maßnahmen sind Tabelle 3.4 zu entnehmen. Um die Verträglichkeit der gelockerten Eliminationsdiät weiterhin sicherzustellen, wurden in allen Fällen zwei Wochen nach AEI ein PC durchgeführt. Insgesamt sind bei 3 Patient:innen systemische allergische Reaktionen beobachtet worden, wobei es bei Patient 11 (Erdnussintervention) und Patient 18 (Walnussintervention) zu einer bzw. zwei Hautreaktionen (Urtikaria/Angioödem) kam. Bei Patientin 15 kam es nach Verzehr der Erdnussintervention zu respiratorischen Symptomen, wobei Sport als Augmentationsfaktor identifiziert werden konnte. (Tabelle 3.4). Trotz der aufgetretenen objektiven Nebenwirkungen konnten alle Patient:innen die Intervention weiterhin bis zum Studienende durchführen.

Die wiederholenden Ereignisse äußerten sich alle isolierter OAS Symptomatik oder mit anderer subjektiver Symptomatik und wurden dementsprechend durch den modifizierten Sampson Score und den Muraro Score mit 1 bewertet.

Tabelle 3.3: Übersicht der AEI nach Interventionsverzehr innerhalb der gelockerten Eliminationsdiät
Aufgeführt sind Anzahl (%) der objektiven allergischen Reaktionen nach Interventionsverzehr sowie die Anzahl der jeweiligen aufgetretenen objektiven Symptome und der ggf. erforderlichen Medikamente.

	Gelockerte Eliminationsdiät		
	n = 9 n (%)		
	Gesamt	Einmaliges Ereignis	Wiederholendes Ereignis
Anzahl AEI (nach Interventionsverzehr)	82 (100 %)	55 (100 %)	27 (100 %)
Objektive Symptome [Anzahl]	13 (15,9%)	13 (23,6 %)	0
Haut	11 (13,4 %)	11 (20 %)	0
Gastrointestinaltrakt	1 (1,2 %)	1 (1,8 %)	0
Untere Atemwege	1 (1,2 %)	1 (1,8 %)	0
Medikation [Anzahl]			
Gesamt	2 (2,4 %)	2 (3,6 %)	0
Antihistaminikum (p.o./i.v.)	1 (1,2 %)	1 (1,8 %)	0
Glukokortikoide	0	0	0
β2-Mimethika	1 (1,2 %)	1 (1,8%)	0

Tabelle 3.4: Charakteristika der interventionsbedingten allergischen Reaktionen mit objektiver Symptomatik

Dargestellt sind die objektiven Symptome nach Interventionsverzehr unter Berücksichtigung der Patient:innen, deren Alter bei Studieneintritt und deren studienspezifischen Parametern (Allergen, Titrationsstufe, Interventions- und produkt) sowie möglichen Augmentationsfaktoren. Zu entnehmen sind ebenfalls Schweregrad (Modifizierter Sampson Score, Muraro Score), verabreichte Medikation und nachfolgende Maßnahmen.

Interventionsbedingte allergische Reaktionen mit objektiver Symptomatik											
n = 13											
Patient:in	Alter*	Allergen	Titrationsstufe	Dosis	Produkt	Symptomatik	Modifizierter Sampson Score	Muraro Score	Augmentationsfaktoren	Medikation	Maßnahmen**
3	12	Erdnuss	5. Gabe	1/10	Quinoa-Erdnussflip	Periorale Urtikaria, Orale Allergiesymptome	1	1	-	-	-
11	12	Erdnuss	7. Gabe	1/100	Aufstrich	Periorale Urtikaria	1	1	-	-	-
11	12	Erdnuss	7. Gabe	1/100	Aufstrich	Periorale Urtikaria, Bauchschmerzen	2	1	-	Anti-histaminikum	Reduktion der Dosis auf 1/200 der 7. Gabe bis zur nächsten Visite
11	12	Erdnuss	7. Gabe	1/200	Quinoa-Erdnussflip	Periorale Urtikaria	1	1	Angst vor Interventionsverzehr	-	Später: Reduktion des Schwellenwertes auf 6. Gabe
11	12	Erdnuss	6. Gabe	1/50	Quinoa-Erdnussflip	Generalisierte Urtikaria, Orale Allergiesymptome	1	1	Angst vor Interventionsverzehr	-	-
13	5	Walnuss	5. Gabe	0,188 g***	Nussdrink	Periorale Urtikaria, Bauchschmerzen	1	1	-	-	-
13	5	Walnuss	5. Gabe	0,188 g***	Nussdrink	Periorale Urtikaria, Orale Allergiesymptome	1	1	-	-	Rückkehr zu 1/10 der 5. Gabe Besprechung: korrekte Durchführung der Intervention
14	2	Haselnuss	5. Gabe	1/10	Nussdrink	Periorale Urtikaria	1	1	-	-	Später: Rückkehr zu 1/50 der 5. Gabe
15	5	Erdnuss	5. Gabe	1/100	Quinoa-Erdnussflip	Stridor, repetitiver Husten	4	2	Sport	β2-Mimetika	Besprechung: Augmentationsfaktoren, korrekter Einsatz von Medikation
18	4	Walnuss	6. Gabe	1/50	Nussdrink	Angioödem	1	1	-	-	-
18	4	Walnuss	6. Gabe	1/10	Aufstrich	Angioödem	1	1	-	-	-
18	4	Walnuss	6. Gabe	1/10	Aufstrich	Periorale Urtikaria	1	1	-	-	-
19	13	Erdnuss	5. Gabe	1/100	Erdnussflip	Dirrhoe	3	2	-	-	-

* Alter bei Studieneintritt

** Für alle Patient:innen unabhängig von weiteren Maßnahmen: Telefonat nach zwei Wochen, um Verträglichkeit der Intervention weiterhin sicherzustellen

*** Patientin verzehrte versehentlich zu viel der Interventionsdosis (statt 0,171 g (1/10 der 5. Gabe) kam es zum Verzehr von 0,188 g)

3.3 Anpassung der Studienintervention

Aufgrund von Nichtvertragen der kleinen Allergenmengen unterhalb des individuellen Schwellenwertes oder Nichteinhaltung der Interventionsanleitung, kam es bei $n = 4$ zu außerplanmäßigen Maßnahmen, welche im Folgenden beschrieben werden.

Bei zwei der Patient:innen traten im Laufe ihres Studienjahres allergische Symptome im fraglichen Zusammenhang mit dem Interventionsverzehr auf. Zur Absicherung der Verträglichkeit wurde jeweils eine ungeplante Visite mit Interventionsverzehr unter ärztlicher Aufsicht veranlasst. Bei Patientin 13 wurden innerhalb der ersten 30 Tage nach V3 (Aufdosierung auf 1/10 der 5. Gabe) neun AEIs mit allergischen Symptomen in Form von OAS, Augenjucken, Bauschmerzen, OAS und perioraler Urtikaria nach Interventionsverzehr (Walnuss) beobachtet. Grund hierfür war eine fehlerhafte erhöhte Verzehrsmenge, welche die Patientin versehentlich zu sich genommen hatte. Der erneute Verzehr von 1/10 der 5. Gabe unter ärztlicher Aufsicht wurde ohne allergische Reaktionen vertragen und somit beibehalten (Tabelle 3.4). Für Patient 17 kam es zwanzig Tage nach erfolgreicher Einführung von 1/100 des Schwellenwertes (V1) (Allergen: Walnuss, Schwellenwert: 5. Gabe) an drei aufeinanderfolgenden Tagen zu Juckreiz am Bein. Der anschließende Verzehr im Studienzentrum verlief komplikationsfrei, weshalb der Schwellenwert für den weiteren Studienverlauf beibehalten wurde.

Für zwei weitere Studienteilnehmer:innen konnte die geplante Aufdosierung auf 1/10 ihres Schwellenwertes nicht erreicht werden, weshalb sie 1/50 der Interventionsdosis bis zum Studienabschluss verzehrten. Darunter zählt auch Patient 11 bei dem zusätzlich eine Herabsetzung des Schwellenwertes durchgeführt wurde. Die Maßnahmen der jeweiligen Dosisreduktionen sind in Tabelle 3.5 veranschaulicht und werden im Weiteren detailliert beschrieben. Für Patient 11 (Allergen: Erdnuss, Schwellenwert: 7. Gabe) wurde sechsundsiebzig Tage nach V1 der persönliche Schwellenwert auf die 6. Gabe herabgesetzt. Dies erfolgte aufgrund eines AEIs nach Interventionsverzehr, welches mit perioraler Urtikaria sowie Bauschmerzen beschrieben wurde und den Einsatz von Antihistaminikum zur Folge hatte. Um den Interventionsverzehr nicht auszusetzen, wurde die Dosis zunächst auf 1/200 der 7. Gabe gesetzt. Allerdings zog dieser Verzehr ebenso periorale Urtikaria nach sich, sodass es zur Reduktion des Schwellenwertes kam. Die Interventionsdosis von 1/100 der 6. Gabe wurde gut vertragen. Bei dem Versuch die Interventionsdosis auf 1/10 der 6. Gabe (V3) zu steigern kam es seitens des Patienten zur Verweigerung der neuen Dosis. Die Ablehnung zur

weiteren Aufdosierung wurde mit Angst und Sorge vor einer Reaktion und der geschmacklichen Aversion gegenüber der Menge des Interventionsproduktes begründet. Für den restlichen Studienverlauf wurde daher die Dosis 1/50 der 6. Gabe fortgeführt (Tabelle 3.4). Aufgrund von anhaltenden Bauchschmerzen und einer damit zusammenhängenden Unterbrechung des Verzehrs über zwei Wochen erfolgte die Absicherung der Verträglichkeit im Rahmen einer weiteren ungeplanten Visite. Diese verlief komplikationsfrei und zog keine weiteren Maßnahmen nach sich. Patientin 14 (Allergen: Haselnuss, Schwellenwert: 5. Gabe) zeigte allergische Symptome während der planmäßigen Aufdosierung auf 1/10 des Schwellenwertes (V3) mit perioraler Urtikaria. Eine Dosissteigerung blieb aus. 14 Tage später erfolgte der erneute Versuch zur Steigerung auf 1/20 des Schwellenwertes, welcher ebenfalls zu perioraler Urtikaria führte. Die Interventionsdosis von 1/50 der 5. Gabe wurde daher bis zum Studienende verfolgt.

Insgesamt konnten 7 der 9 Patient:innen wie geplant die steigernde Interventionsdosis auf Grundlage ihres persönlichen Schwellenwertes ohne Reduktionsmaßnahmen verfolgen. Für Patient 3 wurde trotz der hohen Anzahl an allergischen Reaktionen nach Interventionsverzehr keine Interventionsanpassung durchgeführt, da es sich bei den dokumentierten Ereignissen vornehmlich um subjektive Symptome handelte.

Tabelle 3.5: Maßnahmen zur Dosisreduktion aufgrund von Nichtvertragen der Interventionsgaben
Veranschaulichung der Maßnahmen zur Dosisreduktion aufgrund von Nichtvertragen der kleinen Allergenmengen unterhalb des individuellen Schwellenwertes für zwei Patient:innen, welche im Rahmen der gelockerten Eliminationsdiät durchgeführt wurde.

Patient:in	Allergen	Studienverlauf				
		Visite 1	ungeplante Visite	Visite 2	Visite 3	ungeplante Visite
11	<i>Erdnuss</i>	1/100 7. Gabe	Reduktion des Schwellenwertes → 1/100 6. Gabe	1/50 6. Gabe	1/50* 6. Gabe	
14	<i>Haselnuss</i>	1/100 5. Gabe	1/50 5. Gabe	1/50** 5. Gabe	Reduktion der Interventionsdosis → 1/50*** 5. Gabe	

* Verweigerung der weiteren Aufdosierung auf 1/10

** Nichtvertragen von 1/10, deshalb zunächst Reduktion auf 1/20

*** Nichtvertragen von 1/20, deshalb Rückkehr zu 1/50

3.4 Akzidentielle Ereignisse

Akzidentielle Ereignisse sind gekennzeichnet durch den versehentlichen Kontakt oder Verzehr eines allergischen Nahrungsmittels. Im Folgenden werden die akzidentiellen AEs auf unter Berücksichtigung der zwei Studiengruppen analysiert. Während des hier ausgewerteten Studienzeitfensters wurde von keinem der Teilnehmer:innen ein SAE gemeldet.

3.4.1 Anzahl der akzidentiellen Ereignisse

Die 19 Patient:innen meldeten insgesamt 37 akzidentelle Reaktionen, wovon 76 % auf die Vermeidungs- und 24 % auf die Verzehrgruppe zurückzuführen sind. Die Auslöser der Reaktionen waren allerdings nicht immer die entsprechenden Studienallergene. In Abbildung 3.4.A sind diese entsprechend der Studiengruppe und individuellen Gesamtanzahl der Patient:innen aufgeführt. Zwischen den zwei Gruppen ist kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,604$). Die akzidentiellen Verzehrereignisse, welche sich mit objektiver Symptomatik äußerten sind isoliert in Abbildung 3.4.B veranschaulicht. Zwischen den zwei Gruppen gibt es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,181$), wobei es bei 60 % der Patient:innen unter strikter Eliminationsdiät und 33 % der Patient:innen unter gelockerter Eliminationsdiät zu mindestens einer akzidentellen Reaktion mit objektiven Symptomen kam. In der Vermeidungsgruppe stechen Patientin 1 und 2 mit jeweils 18 und 6 dokumentierten AEs innerhalb ihrer Studiengruppe sowie unter Berücksichtigung des gesamten Patient:innenkollektivs hervor. Dabei meldete Patientin 1 lediglich ein Ereignis mit objektiver Symptomatik, wobei sich bei Patientin 2 alle sechs mit objektiven Symptomen äußerten.

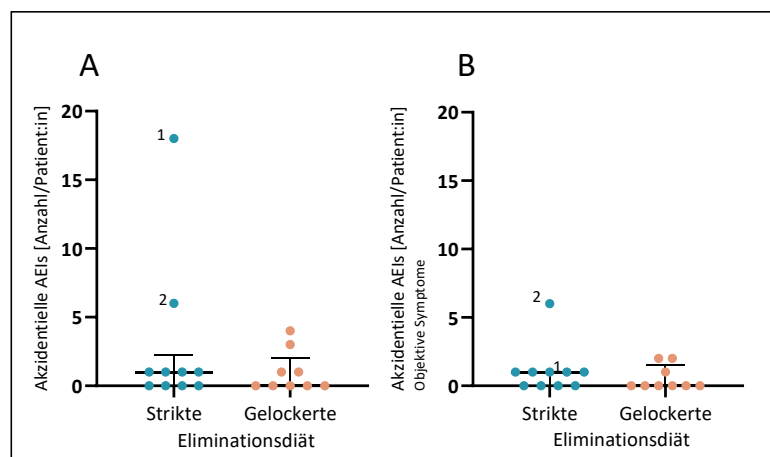


Abbildung 3.4: Patient:innenbezogene Anzahl der Akzidentielle AEs

Gesamtzahl der akzidentiellen AEs (Abbildung 3.4.A; $p = 0,604$) und Anzahl der akzidentiellen AEs mit objektiven Symptomen (Abbildung 3.4.B; $p = 0,181$) pro Patient:in unter Berücksichtigung der entsprechenden Studiengruppe. Darstellung von Median und IQR. Gesonderte Kennzeichnung von Patientin 1 und 2; Mann-Whitney-U-Test.

3.4.2 Auftreten der akzidentiellen AEIs im Kontext des Studienverlaufes

Das Auftreten der akzidentiellen Verzehrsereignisse können zeitlich den drei Studienabschnitten (1. -4. Monat, 5. - 8. Monat, 9. - 12. bzw. 16. Monat) zugeordnet werden. Hierfür veranschaulicht Abbildung 3.5 die Anzahl der AEIs mithilfe von Histogrammen bezogen auf die Studienzeit in Tagen. Über die Hälfte der Gesamtanzahl an akzidentiellen Ereignissen ist im ersten Studienabschnitt gemeldet worden, wobei sich der wesentliche Anteil mit OAS-Symptomatik äußerte und auf die Vermeidungsgruppe zurückzuführen ist. Die Anzahl der AEIs dieser Gruppe nehmen während des Studienjahres kontinuierlich ab (Abbildung 3.5.A). Zur näheren Differenzierung sind in Abbildung 3.5.C die akzidentiellen Ereignisse mit objektiver Symptomatik für die Vermeidungsgruppe aufgeführt.

Die akzidentiellen AEIs in der Verzehrsgruppe verteilen sich im Vergleich zu strikten Eliminationsdiät gegenläufig. In den ersten zwei Studienabschnitten wird von der gesamten Studiengruppe jeweils nur ein Ereignis gemeldet, wobei sich die Anzahl im letzten Studienzeitenfenster verzehnfacht (Abbildung 3.5.B). Darüber hinaus sind in Abbildung 3.5.D die akzidentiellen AEIs der Verzehrsgruppe mit objektiver Symptomatik dargestellt, welche mit 60 % im letzten Studienabschnitt auftraten.

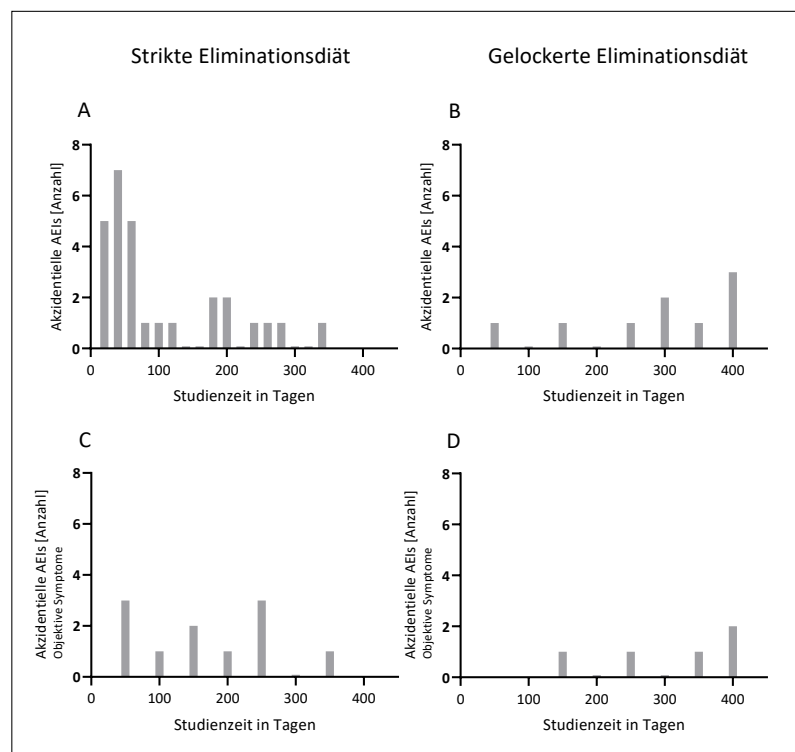


Abbildung 3.5: Auftreten der akzidentiellen AEIs bezogen auf die Studienzeit

Gesamtanzahl der akzidentiellen Ereignisse bezogen auf die Studienzeit in Tagen der strikten Eliminationsdiät (Abbildung 3.5.A, n = 28) und der gelockerten Eliminationsdiät (Abbildung 3.5.B, n = 9) sowie die Gesamtanzahl der akzidentiellen Ereignisse mit objektiven Symptomen in Abbildung 3.5.C (strikte Eliminationsdiät, n = 11) und Abbildung 3.5.D (gelockerte Eliminationsdiät, n = 5).

3.4.3 Kumulative Inzidenz der akzidentiellen AElS

Zur Veranschaulichung des Auftretens der akzidentiellen Ereignisse während des Studienjahres sind in Abbildung 3.6 die jeweiligen kumulativen Inzidenzen der zwei Studiengruppen abgebildet. Abbildung 3.6.A verdeutlicht das Eintreten der Gesamtanzahl an akzidentiellen AElS bezogen auf die Studienzeit in Monaten. Die Inzidenz der Vermeidungsgruppe ist deutlich höher als die der Verzehrgruppe. Zu erkennen ist ebenfalls eine vergleichsweise höhere Inzidenz der strikten Eliminationsdiät im ersten Studienabschnitt (1. - 4. Monat). Im Vergleich dazu steigt die Inzidenz der akzidentiellen Ereignisse in der gelockerten Eliminationsdiät in Monat 8 - 12 bzw. 12 - 16 deutlich stärker als die der strikten Eliminationsdiät. Die kumulativen Inzidenzen der Studiengruppen bezogen auf die AElS mit objektiver Symptomatik sind Abbildung 3.6.B zu entnehmen. Im Vergleich zu den Daten aus Abbildung 3.6.A ist in der Vermeidungsgruppe ein deutlich gleichmäßigeres Auftreten der Ereignisse über die Studienzeit zu erkennen, wohingegen die Inzidenz in der gelockerten Eliminationsdiät im letzten Studienabschnitt stark ansteigt. Werden beide Abbildungen miteinander verglichen, lässt sich eindeutig erkennen, dass unabhängig der allergischen Symptomatik die kumulative Inzidenz von akzidentellen AElS in der strikten Eliminationsdiät wesentlich höher ist als die der gelockerten Eliminationsdiät.

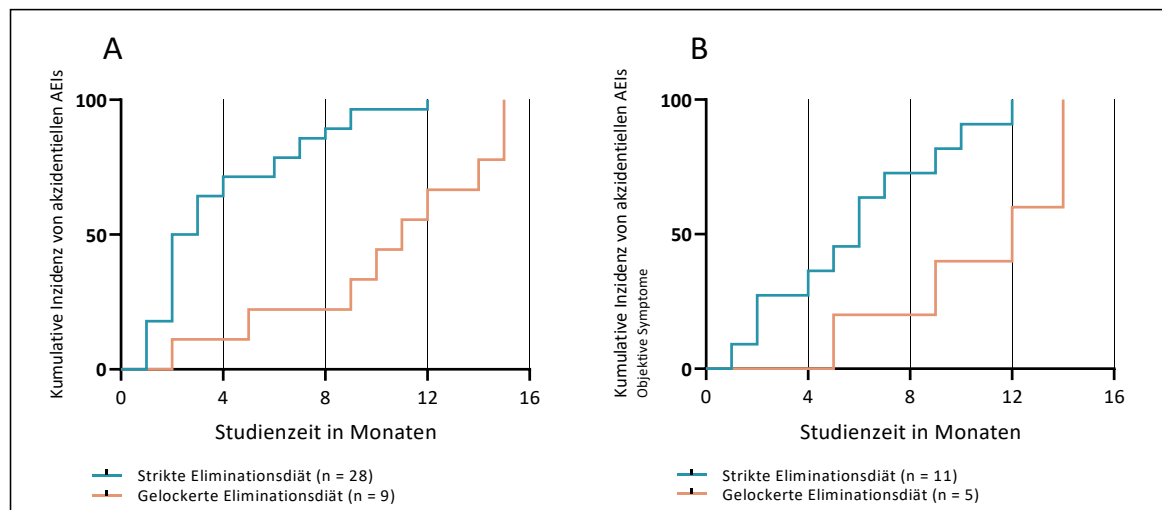


Abbildung 3.6: Kumulative Inzidenz der akzidentiellen AElS

Abbildung entsprechend der Gesamtanzahl an akzidentellen AElS (Abbildung 3.6.A) und der Anzahl an akzidentellen AElS mit objektiven Symptomen (Abbildung 3.6.B) bezogen auf die Studienzeit in Monaten unter der Berücksichtigung der zwei Studiengruppen.

3.4.4 Schweregrad und Medikation

Zur weiteren Differenzierung der akzidentiellen Verzehrereignisse werden diese hinsichtlich ihrer objektiven Symptomatik, ihrem Schweregrad und der ggf. verabreichten Medikation charakterisiert (Tabelle 3.6, Abbildung 3.7). Von den insgesamt 16 aufgetretenen AEIs mit objektiven Symptomen wurden in 88 % der Fälle eine allergische Symptomatik der Haut (u.a. Hautrötung, generalisierte Urtikaria, Angioödem, Flush) dokumentiert. Weitere betroffene Organsysteme wie Gastrointestinaltrakt, untere und obere Atemwege, kardiovaskuläres System reihen sich dahinter ein. Darüber hinaus wurde bei akzidentiellem Ereignis in 81 % der Fälle eine entsprechende Medikation, appliziert durch die Eltern, von den Patient:innen eingenommen, wobei es immer zur Einnahme von Antihistaminikum kam. Der Adrenalin-Autoinjektor kam in der Vermeidungsgruppe einmal zum Einsatz (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Übersicht der akzidentiellen Ereignisse

Aufgeführt sind Anzahl (%) der AEI bei akzidentiellen Verzehrereignissen mit objektiver Symptomatik entsprechend der zwei Studiengruppen sowie die Anzahl der jeweiligen aufgetreten objektiven Symptome und der ggf. erforderlichen Medikamente.

	Gesamt n = 19 n (%)	Strikte Eliminationsdiät n = 10 n (%)	Gelockerte Eliminationsdiät n = 9 n (%)
Anzahl AEI (Akzidentielle Ereignisse)	37 (100 %)	28 (100 %)	9 (100 %)
Objektive Symptome [Anzahl]	13 (35,1 %)	11 (39,3 %)	5 (55,6 %)
Haut	14 (37,8 %)	9 (32,1 %)	5 (55,6 %)
Gastrointestinaltrakt	4 (10,8 %)	1 (3,6 %)	3 (33,3 %)
Obere Atemwege	1 (2,7 %)	0	1 (11,1 %)
Untere Atemwege	3 (8,1 %)	1 (3,6 %)	2 (22,2 %)
Kardiovaskuläres System	1 (2,7 %)	0	1 (11,1 %)
Neurologisch	1 (2,7 %)	0	1 (11,1 %)
Medikation [Anzahl]			
Gesamt	13 (35,1 %)	7 (25 %)	6 (66,7 %)
Antihistaminikum (p.o./i.v.)	13 (35,1 %)	7 (75 %)	6 (66,7 %)
Glukokortikoide	2 (5,4 %)	1 (3,6 %)	1 (11,1 %)
β2-Mimethika	1 (2,7 %)	1 (3,6 %)	0
Adrenalin	1 (2,7 %)	1 (3,6 %)	0

Der Schweregrad der akzidentiellen Ereignisse beider Studiengruppen ist mithilfe des modifizierten Sampson Scores und des Muraro Scores in Abbildung 3.7 dargestellt. Abbildung 3.7.A lässt erkennen, dass der IQR der Ereignisse aus der Verzehrsgruppe etwas größer ist als der aus der Vermeidungsgruppe. Ein einziges Ereignis (Vermeidungsgruppe) wurde mit Score 4 (modifizierter Sampson Score) bewertet. Die Verzehrsgruppe kann ein Ereignis mit Score 3 verzeichnen. Werden dieselben Ereignisse mit dem Muraro Score bewertet, so lassen sich keine Unterschiede hinsichtlich des IQRs zwischen den Gruppen erkennen (Abbildung 3.7.B). Ein Ereignis aus der Verzehrsgruppe wird bei beiden Scores mit 0 bewertet, da diese aufgrund von ausgebliebener Symptomatik nach Allergenkontakt nicht anzuwenden waren.

Wird der Schweregrad der akzidentiellen Ereignisse isoliert für die AEIs mit objektiver Symptomatik betrachtet, ist in Abbildung 3.7.C und Abbildung 3.7.D die bereits oben beschriebene Bewertungsdifferenz wiederzuerkennen.

Insgesamt ist kein Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen in Hinblick auf den Schweregrad der akzidentiellen Ereignisse festzustellen.

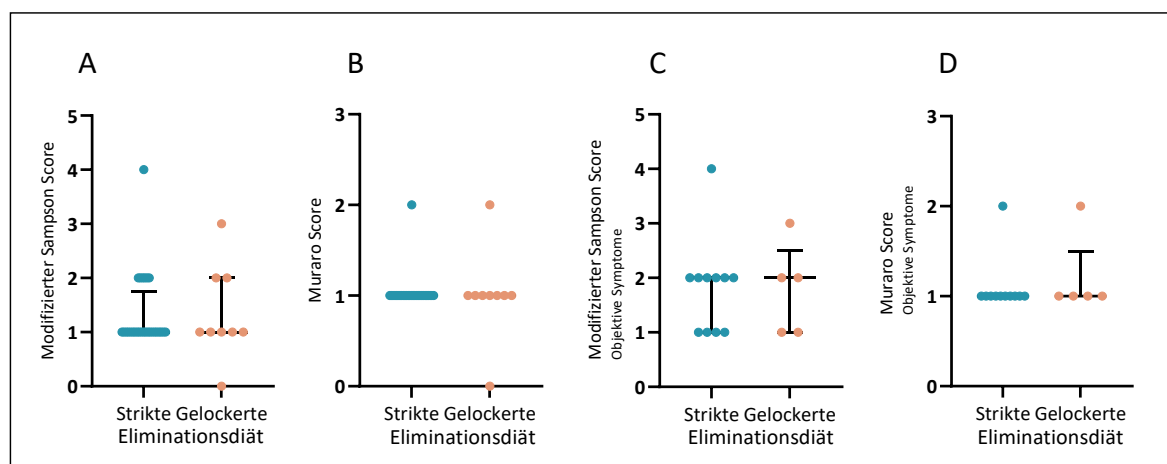


Abbildung 3.7: Schweregrad der akzidentiellen AEIs

Modifizierter Sampson- (Abbildung 3.7.A) und Muraro Score (Abbildung 3.7.B) bezogen auf die Gesamtanzahl der akzidentiellen Verzehrereignisse. Veranschaulichung der AEIs mit objektiver Symptomatik in Abbildung 3.7.C (Modifizierter Sampson Score) und Abbildung 3.7.D (Muraro Score). Unterteilung hinsichtlich der zwei Studiengruppen. Darstellung der einzelnen AEIs, Median und IQR.

4. Diskussion

Ein essentieller Bestandteil im Rahmen der Evaluierung einer Therapie ist die Bewertung ihrer Sicherheit sowie die Identifizierung von möglichen Nebenwirkungen. Aufgrund dessen wird in der vorliegenden Ausarbeitung das Sicherheitsprofil einer gelockerten Eliminationsdiät für Erdnuss- und Schalenfruchtallergiker:innen diskutiert. Grundlage der Analysen sind die interventionsbedingten allergischen Reaktionen, deren Charakteristika im Folgenden erörtert werden und anschließend Hilfestellung in dem Beurteilungsprozess der vorliegenden Ernährungsintervention leisten können. Darüber hinaus werden die akzidentellen Verzehrereignisse der strikten und gelockerten Eliminationsdiät gegenübergestellt, um eventuelle Unterschiede identifizieren zu können.

4.1 Methodik

Um eine detaillierte Analyse der präsentierten Daten durchführen zu können, erfolgt zunächst eine Einordnung des Studiendesigns und entsprechender -intervention in den wissenschaftlichen Kontext.

4.1.1 Studiendesign

Die TINA-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie mit zwei parallellaufenden Gruppen, welche in einem Studienzentrum durchgeführt wird (1). Randomisiert kontrollierte Studien gelten als Goldstandard in der klinischen Forschung und werden eingesetzt, um die korrekte Gegenüberstellung einer neuen Behandlungsform einer bereits bestehenden zu gewährleisten und deren Wirksamkeit zu überprüfen (154). Die DBPCFC zu Beginn der TINA-Studie bestimmt den persönlichen Schwellenwert der Allergiker:innen und dient als Berechnungsgrundlage der Ernährungsintervention, wodurch eine auf die Patient:innen individuell abgestimmte Therapiemöglichkeit gewährleistet wird. Das Erreichen der fünften Titrationsstufe (≥ 100 mg Nahrungsmittelprotein, Tabelle 2.2) während der oralen Nahrungsmittelprovokation bei V0 legt den Behandlungsfokus, im Gegensatz zu vielen OIT-Studien auf Patient:innen mit einem hohen Schwellenwert (39-41, 131, 132, 137). Erst kürzlich konnten *Dobbertin-Welsch et al.* zeigen, dass die Mehrheit der Erdnuss- und Schalenfruchtallergiker:innen während einer Nahrungsmittelprovokation erst bei höheren Mengen an Nahrungsmittelprotein (100 mg – 4000 mg) allergische Symptome äußern (99). Da

die vorliegende Studie mit Kindern als auch Erwachsenen durchgeführt wird, können Charakteristika und Krankheitsverlauf der zwei Studiengruppen unter Berücksichtigung des Alters differenziert betrachtet und eingeordnet werden. Weiterer Schwerpunkt des vorliegenden Studiendesigns ist die Durchführung einer gelockerten Eliminationsdiät nicht nur mit Erdnuss, sondern auch mit Schalenfrüchten. Auf diese Weise können zum einen mögliche Differenzen der Krankheitsbilder detailliert gegenübergestellt werden, zum anderen bietet das beschriebene Studiendesign die Möglichkeit auf einen allergenübergreifenden Therapieansatz.

4.1.2 Studienintervention

Die Interventionsprodukte der gelockerten Eliminationsdiät sind freiverkäufliche Lebensmittel, welche das entsprechende Allergen in geringen Mengen enthalten (A.1 Anhang Methodenteil Tabelle A.2). Im Vergleich zu der OIT, wobei die Allergenmengen über den Schwellenwert der Patient:innen hinaus gesteigert werden, gewähren die Interventionsprodukte eine innovative und zugängliche Möglichkeit regelmäßig Proteinmengen unterhalb des individuellen Schwellwertes zu verzehren (39, 41, 43). Abhängig von Allergen, Schwellenwert und Studienzeitpunkt stehen unterschiedliche Interventionsprodukte zur Auswahl, welche wesentlich durch verschiedene Kriterien determiniert sind (Kapitel 2.8.2). Während viele Süßigkeiten oder Aufstriche Haselnüsse oder Cashewkerne enthalten, sind Walnüsse und Erdnüsse Bestandteil weniger Lebensmitteln, welche die Studienkriterien erfüllen und dadurch die Interventionsplanung vor Herausforderungen stellt. Rezepturveränderungen oder Produktstreichungen seitens der herstellenden Betriebe erfordern eine regelmäßige Überprüfung und Aktualisierung der Interventionsprodukte. Beschriebene Schwierigkeiten werden bei Verzehr eines abgepackten Proteinpulvers (OIT), welches selbstständig in eine Matrix untergemischt werden kann, vermieden. Gemeinsame Problematik bei der Durchführung einer Ernährungsintervention oder -therapie stellen insbesondere Geschmack und Geruch des jeweiligen Allergens dar, welche für viele Patient:innen als unangenehm wahrgenommen und mit Widerwillen verzehrt wird (155). Dem dicht getakteten Protokoll einer OIT (tägliches Verzehren, ärztliche Besuche im zweiwöchigen Rhythmus im ersten Halbjahr), wird eine gelockerte Ernährungsintervention unterhalb des individuellen Schwellenwertes ($\geq 3x$ Verzehren/Woche; ärztliche Besuche alle vier Monate) gegenübergestellt (Kapitel 2.8). Durch die Visiten, regelmäßige Telefonanrufe sowie

die telefonische und digitale Erreichbarkeit ist eine gute Betreuung der Studienteilnehmer:innen gewährleistet. Das Studiendesign zielt auf eine hohe Alltagstauglichkeit ab, setzt allerdings auch eine große Vertrauensbasis zwischen Studienteam und Patient:innen voraus, welche angehalten sind ihren Interventionsverzehr sowie eventuell damit zusammenhängende Nebenwirkungen selbstständig zu dokumentieren (A.1 Anhang Methodenteil Studientagebuch).

4.1.3 Einordnung in den aktuellen Forschungskontext

Auf den aktuellen Forschungsstand blickend, existieren bisher keine Studien, die systematisch die Wirksamkeit einer gelockerten Eliminationsdiät (kleine Allergenmengen unterhalb des individuellen Schwellenwertes) im Vergleich zu einer strikten Allergenmeidung auf den Allergiezustand von Erdnuss- und Schalenfruchtallergiker:innen untersuchen (1). 2017 und 2018 berichteten zwei britische Fallstudien über eine erfolgreiche Einführung kleiner, allmählich ansteigender Erdnussmengen bei Kindern mit einer Erdnussallergie und hohem Schwellenwert ($n = 6$, $n = 16$). Dabei wurden normale erdnusshaltige Lebensmittel von (Erdnussbutter oder Erdnuss M&M (Mars, Inc., Dublin, Irland)) mindestens dreimal pro Woche verabreicht (144, 145). Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die momentan in den USA durchgeführte CAFETERIA-Studie, welche Kinder mit einer Erdnussallergie, die ebenfalls auf höhere Proteinmengen reagieren, untersucht (registriert auf ClinicalTrials.gov, NCT03907397) (156). Die Studie strebt eine Teilnehmer:innenzahl von 98 Kindern mit diagnostizierter Erdnussallergie an. Nach Randomisierung in zwei Studiengruppen erhält die erste täglich entsprechend des persönlichen Schwellenwertes eine unterschwellige Menge an Erdnuss in Form von selbstgekaufter Erdnussbutter, dessen Menge alle drei Monate gesteigert wird. Währenddessen verfolgt die zweite Studiengruppe eine strikte Allergenmeidung. Es sind einige Unterschiede hinsichtlich des Studiendesigns der CAFETERIA- und der hier präsentierten TINA-Studie zu verzeichnen: die tolerierte Proteinmenge (≥ 143 mg vs. ≥ 100 mg), das Patient:innkollektiv (Kinder: 4 - 14 Jahre vs. Kinder: 1 - 17 Jahre), der Interventionsaufbau (täglicher Verzehr vs. min. 3x/Woche) und die Interventionsprodukte (Erdnussbutter vs. A.1 Anhang Methodenteil Tabelle A.2) (1, 156). Alleinstellungsmerkmal der TINA-Studie bleibt eindeutig die Therapiemöglichkeit für Erdnuss- und Schalenfruchtallergiker:innen, welche maßgeblich zur Erweiterung des Behandlungsspielraums einer Nahrungsmittelallergie beitragen könnte.

4.2 Studienkollektiv

Grundlage der hier aufgeführten Zwischenanalyse sind die Sicherheitsprofile von 19 Studienteilnehmer:innen im Kindes- und Jugendalter, da diese eine vulnerable Gruppe darstellen. Trotz Kontakt mit 211 studieninteressierten Familien, durchliefen in vorliegendem Rekrutierungszeitraum lediglich 47 Kinder und Jugendliche V0. Mit verantwortlich für diese verhältnismäßig kleine Zahl ist die zeitliche Überschneidung mit dem Ausbruch der weltweiten Covid-19 Pandemie, welche aufgrund des bundesweiten Lockdowns sowie den regulierenden Maßnahmen seitens der Charité zur Beeinträchtigung der Patient:innenrekrutierung führte (14 Monate) (157).

Ein Viertel der Patient:innen reagierten während der DBPCFC vor der 5. Gabe, was die Annahme stützen könnte, dass die Mehrheit der Allergiker:innen erst bei höheren Proteinmengen reagieren (99). Ausführliche Informations- und Aufklärungsgespräche zielen u.a. darauf ab, eine mangelnde Compliance der Patient:innen vorzubeugen, welche dennoch nicht ausgeschlossen werden kann und sich ebenfalls in dem hier analysierten Studienkollektiv wiederfindet. Dazu zählt eine Familie, welche nach Randomisierung aufgrund von ungewünschtem Ausgang dieser ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzog sowie zwei Kinder, die zum Zeitpunkt der Datenauswertung aufgrund von Terminfindungsschwierigkeiten die Studie noch nicht beendet hatten. Darüber hinaus konnte das Sicherheitsprofil eines Kindes aus der Verzehrgruppe aufgrund eines fehlenden Tagebuchs nicht ausgewertet werden. Der Familie nach zu urteilen, wurde dieses zwar ausgefüllt, jedoch verlegt.

Die insgesamt kleine Fallzahl ($n = 19$) charakterisiert die nachfolgende Datenanalyse, welche aufgrund dessen explorativ erfolgt. Sie dient zur ersten Evaluierung der Sicherheit der durchgeführten Ernährungsintervention für die vulnerable Gruppe der Kinder und Jugendlichen und kann ebenso als richtungsweisender Pfeiler für nachfolgende Auswertungen verwendet werden. Diese sind im Anschluss nötig, um das vollständige Sicherheitsprofil der gelockerten Eliminationsdiät bewerten zu können.

4.2.1 Einordnung der Charakteristika

Hinsichtlich der anamnetischen Charakteristika (Geschlecht, Alter, BMI) zeigt sich zwischen den zwei Studiengruppen eine gute Strukturgleichheit. Pro Gruppe obliegt die männliche Teilnehmerzahl der weiblichen um eine Person, was auf die Prävalenz des männlichen Geschlechtes für Nahrungsmittelallergien hinweisen könnte ($n = 11$ vs. $n = 8$) (61, 62). Das junge Alter des Studienkollektivs könnte die These stützen, dass ältere Kinder und Jugendliche aufgrund einer bereits länger verfolgten strikten Allergenmeidung insbesondere auf kleine Mengen an Nahrungsmittelprotein reagieren und ihnen dadurch eine Studienteilnahme verwehrt wurde (140). 94,7 % der Patient:innen verzeichnen neben der Nahrungsmittelallergie eine weitere diagnostizierte atopische Erkrankung, womit vorliegende Daten die in Kapitel 1.1 beschriebene Dynamik des „atopischen Marsches“ untermalen (Tabelle 3.1) (30). Ebenso kann in vorliegendem Patient:innenkollektiv eine diagnostizierte atopische Dermatitis als Prädiktor für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie wahrgenommen werden (28). Zwischen den Studienarmen gibt es hinsichtlich der atopischen Komorbiditäten eine gute Strukturverteilung, wodurch ebenfalls auf die Omnipräsenz bei Nahrungsmittelallergien geschlossen werden kann (Tabelle 3.1) (30). Kinder und Jugendliche sind häufiger von einer Erdnuss- als von einer Schalenfruchtallergie betroffen, was sich ebenfalls in dem hier aufgeführten Studienkollektiv widerspiegelt (4, 5).

4.2.2 Studienspezifisches Allergen

Neben dem Alter ist auch das studienspezifische Allergen sowie die während der DBPCFC ermittelte Titrationsstufe (Schwellenwert) stratifizierender Faktor der durchgeführten Randomisierung, so dass eine gute Vergleichbarkeit der zwei Studienarme bezüglich der Allergenmenge gewährleistet werden kann (Tabelle 2.1). Die Allergenverteilung in den zwei Gruppen schließt sich der oben bereits genannten prognostizierten Verteilung an. Der Patient:innenanteil mit einer Erdnussallergie ist am höchsten gefolgt von Patient:innen mit Walnuss-, Haselnuss- und Cashewallergie, welche im Weiteren als Schalenfrucht gemeinsam analysiert werden. Bei allen Teilnehmer:innen konnte ein erhöhter Gesamt-IgE-Wert ermittelt werden, welcher ebenfalls auf eine spezifische Sensibilisierung hinweisen kann (13, 158). Die erhöhten Werte des spezifischen und komponentenspezifischen IgEs sowie die jeweiligen Quaddelgrößen im HPT der Allergiker:innen sprechen für eine Assoziation genannter Parameter mit der klinischen Relevanz der Sensibilisierung (Tabelle 3.2) (79, 80, 89, 107).

4.3 Interventionsbedingte allergische Reaktionen

Im Nachfolgenden wird das Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach Interventionsverzehr analysiert. Da die hier durchgeführte gelockerte Eliminationsdiät im Rahmen einer Erdnuss- und Schalenfruchtallergie zurzeit Alleinstellungsmerkmal im wissenschaftlichen Kontext genießt, wird die Sicherheit der präsentierten Ernährungsintervention unter Berücksichtigung bereits durchgeführter OIT-Studien diskutiert.

4.3.1 Häufigkeit

Die in Kapitel 3.2 beschriebenen interventionsbedingten allergischen Reaktionen reihen sich bezüglich ihrer Häufigkeit pro Patient:in neben mehreren bereits erwähnten OIT-Studien ein. Die durchgeführte „low-dose Erdnuss-OIT“ von *Bluemchen et al.* brachten 90 % der Patient:innen unter Verum mit OIT-bedingten AEs in Zusammenhang (41). Die Phase-III-Studie PALISADADE berichtet ebenfalls von 95 % der Patient:innen, welche unter OIT Nebenwirkungen dokumentierten (40). Unter Veranschaulichung der individuellen Gesamtanzahl der gemeldeten Ereignisse wird deutlich, dass sich zwischen den Patient:innen größere Diskrepanzen ergeben (Abbildung 3.2). Wichtig zu benennen ist, dass es sich bei vorliegenden Ereignissen um patient:innenbezogene Dokumentationen handelt, welche anschließend durch das Studienpersonal geprüft werden. Das Protokollieren des Interventionsverzehrs mithilfe der Tagebücher dient u.a. zur Erfassung von allergischen Symptomen nach Verzehr, dennoch ist auf eventuelle Unvollständigkeit der AEs hinzuweisen (159, 160). *Allen et al.* spricht in diesem Kontext unter Berücksichtigung mehrerer Datenbanken von einem „Under-reporting“ durch Studienteilnehmer:innen. Gleichzeitig würden initiative und spezifische Befragungen durch das Studienpersonal zu einer höheren Rate an Meldungen von Ereignissen führen (161). Zudem können subjektive Empfindungen, Angst und Umgangsformen der Patient:innen und ihren Angehörigen in Bezug auf die Nahrungsmittelallergie und den regelmäßigen Interventionsverzehr zu einer individuell unterschiedlichen Beurteilung und Dokumentation von Nebenwirkungen führen (14, 162, 163). Gerade hinsichtlich Patient 3 sind vorliegende Theorien zu berücksichtigen. Aufgrund der anfänglich gesteigerten Nebenwirkungsrate ist ein überdurchschnittlich hoher Patientenkontakt entstanden, der wiederum die Anzahl der gemeldeten Ereignisse im Vergleich zu den anderen Patient:innen gefördert haben könnte („Over-reporting“) (161).

Hinzu kommt eine gesteigerte Angst und damit eine einhergehende Aversion gegenüber des Interventionsverzehr. Stress, der laut Daten des deutschen Anaphylaxieregisters, ebenfalls als Kofaktor fungieren und allergische Reaktionen begünstigen kann und somit die hohe Anzahl an gemeldeten Nebenwirkungen mitverantworten könnte (164).

Die erste Hypothese, welche besagt, dass der Verzehr von Erdnuss oder Schalenfrüchten unterhalb des individuellen Schwellenwertes sicher ist und nicht zu allergischen Reaktionen führt, kann unter Berücksichtigung der dokumentierten Gesamtanzahl an interventionsbedingten allergischen Reaktionen zum Teil verworfen werden. Die sichere Durchführung der gelockerten Eliminationsdiät wird in den nachfolgenden Abschnitten analysiert, das Ausbleiben allergischer Reaktionen nach Interventionsverzehr kann mit vorliegenden Zahlen allerdings nicht bestätigt werden.

4.3.2 Einordnung in den Studienverlauf

Das Auftreten der unerwünschten Ereignisse nach Interventionsverzehr kann neben der Häufigkeit auch entsprechend des Studienverlaufes analysiert werden. Da die Anzahl der einmaligen Nebenwirkungen mit fortschreitendem Studienverlauf leicht zurückgehen, könnte auf eine bessere Verträglichkeit mit stetigem Verzehr geschlossen werden. Diese Beobachtung lässt sich in den Kontext von diversen OIT-Studien einordnen, welche ebenfalls im Studienverlauf eine Abnahme der Nebenwirkungen verzeichnen (165, 166).

Das vermehrte Aufkommen allergischer Reaktionen mit objektiver Symptomatik im ersten Studienabschnitt könnte mit der Etablierung der Ernährungsintervention in Verbindung gebracht werden (41, 167). Zu diesem Zeitpunkt lassen sich außerdem eine vermehrte Anzahl an Ereignissen mit subjektiver Symptomatik verzeichnen, welche ebenfalls mit der Einführung der gelockerten Eliminationsdiät assoziiert werden könnte. Zugleich könnte die Anhäufung von allergischen Reaktionen mit objektiven Symptomen im letzten Studiendrittel wiederum auf den größten Steigerungsschritt der Intervention (1/10) schließen lassen. Große und schnelle Steigerungsschritte werden ebenfalls unter sog. „rush“-OIT mit vermehrten Nebenwirkungen assoziiert (165, 168). Unter vorliegender Dynamik könnte sich ebenfalls die vermehrte Dokumentation wiederholender Ereignisse zu Studienanfang- und ende einreihen, welche die benannten Kausalitäten untermalen würde. Die NUT-CRACKER-Studie berichtet mit 88 % der Patient:innen ebenfalls von einem verstärkten Reaktionsaufkommen während

der OIT-Steigerungsphase, womit sich vorliegende Ernährungsintervention in die zeitlichen Reaktionsmuster einer OIT einbetten (93).

4.3.3 Schweregrad und Medikation

Der Großteil allergischer Reaktionen nach Interventionsverzehr tritt mit subjektiven Symptomen oder isoliertem OAS auf, ein Sechstel äußert sich mit objektiver Symptomatik. Das daraus resultierende milde Reaktionsmuster lässt sich erneut in die „low-dose-Erdnuss-OIT von *Bluemchen et al.* einordnen (41). Andere OIT-Studien, welche ein OIT-Protokoll mit einem schnelleren Steigerungsschema und einer höheren Erhaltungsdosis verfolgen, weisen ein deutlich schweres Reaktionsprofil auf, welches sich folglich in einer höheren Studienabbruchrate verzeichnen lässt (39, 40, 169, 170). Im Vergleich zur Phase-III-Studie PALISADE, bei der die allergischen Reaktionen unter Verum zu 34,7 % als leicht, 59,7 % als moderat und 4,9 % als schwerwiegend eingestuft wurde, kann sich das hier beschriebene Sicherheitsprofil der gelockerten Eliminationsdiät abheben (Tabelle 3.3, Tabelle 3.4) (40).

Bezüglich der allergischen Reaktionen, welche sich mit objektiver Symptomatik äußern, ist das am häufigsten betroffene Organsystem die Haut mit vornehmlich perioraler Urtikaria (85 %), was dem klassischen Reaktionsprofil von Nahrungsmittelallergien bei Kindern entspricht (27, 99, 171, 172). Darunter reihen sich ebenfalls drei der insgesamt vier systemischen allergischen Reaktionen ein, welche sich mit Urtikaria und Angioödem äußerten. Im vierten Fall kam es zu respiratorischen Symptomen, wobei Sport als Augmentationsfaktor identifiziert wurde (Patientin 15). Im Allgemeinen zählt körperliche Aktivität zu den häufigsten Augmentationsfaktoren allergischer Reaktionen (173, 174). Als weiterer Kofaktor ist auf das Angstverhalten der Patient:innen gegenüber der Nahrungsmittelallergie und des regelmäßigen Allergenverzehr hinzuweisen, welches Stress auslösen und dadurch allergische Reaktionen begünstigen kann (Patient 11) (164). Darüber hinaus ist ein steigendes Alter mit einem höheren Angstverhalten assoziiert, was sich ebenfalls in dem vorliegenden Patient:innenkollektiv widerspiegelt (175).

Desweiteren ist die Anwendung des Adrenalinautoinjektors in Zusammenhang mit einer Ernährungsintervention oder -therapie für Allergiker:innen zu diskutieren. *Chu et al.* berichten in ihrer Metaanalyse von zwei Studien, deren OIT in Zusammenhang mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko und der Anwendung des Adrenalinautoinjektors gebracht werden (176). 2 – 18 % der Patient:innen unter OIT setzen i.m. Adrenalin in Bezug auf therapiebedingte

Nebenwirkungen ein (132, 137, 165, 168). Vorliegende Daten können dargelegte Assoziationen mit einer gelockerten Eliminationsdiät nicht belegen. Zwar sind die Patient:innen durch den regelmäßigen Verzehr kleiner Allergenmengen regelmäßig dem Risiko einer allergischen Reaktion ausgesetzt, allerdings berichtete keiner der Teilnehmer:innen von einer Anaphylaxie oder dem Einsatz eines Adrenalin-Autoinjektors. Der Medikationsbedarf bei Reaktionen ist durch die Patient:innen oder deren Angehörigen selbst eingeschätzt worden und deren Anwendung daher nicht standardisiert (172, 177-179). Allgemein ist der Einsatz des Adrenalin-Autoinjektors empfohlen, sobald mindestens zwei Organsysteme, das pulmonale oder kardiovaskuläre System von der allergischen Reaktion betroffen sind (172). Im Falle der allergischen Reaktion, welche sich mit respiratorischen Symptomen äußerte, wurde der Adrenalin-Autoinjektor dennoch nicht angewendet. Ein unzureichender Adrenalingebrauch wird auch in anderen Studien beschrieben, die wie *Glassberg et. al* von einem „Underuse“ des Adrenalins bei allergischen Reaktionen sprechen (171, 177, 180). Grund für das zurückhaltende Verhalten sind u.a. das Fehlen des Notfallsets in der entsprechenden Situation, vor allem aber eine mangelnde Aufklärung der Betroffenen und ihrer Angehörigen über den Gebrauch sowie die Angst vor der Anwendung selbst (177, 180). Der Einsatz von Medikation insbesondere Adrenalin kann also nur bedingt als Bewertungsparameter des Sicherheitsprofils herangezogen werden.

Insgesamt kann auf Grundlage diskutierter Faktoren von einem akzeptablen Sicherheitsprofil ausgegangen werden, welches primär milde allergische Reaktionen beschreibt (1. Hypothese). Trotz der aufgetretenen systemischen Reaktionen konnten alle Patient:innen unter der gelockerten Eliminationsdiät die Intervention weiterhin bis zum Studienende verzehren. Auch in diesem Kapitel ist auf die kleine Fallzahl der Auswertung hinzuweisen, die zwar richtungsweisend das Nebenwirkungsprofil der gelockerten Eliminationsdiät charakterisiert, für weitreichende Schlussfolgerungen allerdings nachfolgende Analysen benötigt werden.

4.3.4 Anpassung der Studienintervention

Die in Kapitel 3.3 beschriebenen Maßnahmen zur Anpassung der Studienintervention umfassen sowohl die Reduktion des Schwellenwertes als auch der Interventionsdosis, wodurch im Vergleich zu vielen OIT-Studien eine Weiterführung der Studienteilnahme gewährleistet werden kann (Tabelle 3.5) (93, 135, 137, 181).

Den vergangenen Abschnitten angeschlossen ist in diesem ebenfalls auf das Angstverhalten bezüglich des Interventionsverzehr hinzuweisen. Während Patientin 14 eine Aufdosierung aufgrund von objektiven Symptomen und Nichtvertragen der Interventionsdosis verwehrt blieb, führte die zunehmende Angst hinsichtlich des Allergenverzehr bei Patient 11 zur persönlichen Verweigerung dieser. Angst und der dadurch ausgelöste Stress kann nicht nur als Augmentationsfaktor fungieren, sondern wie bereits beschrieben Empfindungen und Umgangsformen in Bezug auf die Nahrungsmittelallergie und der hier durchgeführten Intervention verantworten (14, 162-164). Unter Berücksichtigung der erläuterten Anpassungen ist hervorzuheben, dass die restlichen 7 Patient:innen unter gelockerter Eliminationsdiät die Ernährungsintervention mit ihren Steigerungsschritten studienkonform verzehrten. Darüber hinaus konnten alle 9 Teilnehmer:innen der Verzehrgruppe trotz Schwellenwert- und Dosisanpassungen die Studie planmäßig beenden. Im Gegensatz dazu sind 10 % – 35 % der Patient:innen unter OIT Studien zufolge dazu gezwungen aufgrund von Anaphylaxien und unerwünschten Nebenwirkungen wie chronischen Bauchschmerzen die laufende Therapie abubrechen (137, 182). *Bluemchen et al.* berichtet beispielsweise in ihrer Erdnuss-OIT von einer Drop-Out-Rate von 35 %, 17 % davon aufgrund von OIT-Nebenwirkungen (131). *Varshney et al.* verzeichnet eine Abbruchrate von 16 %, welche vollständig der OIT-Nebenwirkungen zuzuschreiben ist (168). Nach Beendigung der TINA-Studie ist die Drop-Out-Rate erneut zu evaluieren. Sollte diese weiterhin klein bleiben, wäre die gelockerte Eliminationsdiät in dieser Hinsicht einer OIT überlegen, da diese oftmals mit einer höheren Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen assoziiert ist (93, 135, 137, 181). Die fehlende Abbruchrate sowie die gute Durchführbarkeit der Intervention, welche lediglich drei protokollabweichende Dosisanpassungen zählt, können erneut auf ein akzeptables Sicherheitsprofil der gelockerten Eliminationsdiät hinweisen (Tabelle 3.5).

4.4 Akzidentielle Verzehrereignisse

Akzidentielle Ereignisse, welche bei allen Patient:innen unabhängig von der durchgeführten Ernährungsintervention auftreten können, werden im Folgenden entsprechend der in Kapitel 3.4 präsentierten Ergebnisse diskutiert.

4.4.1 Häufigkeit

Die versehentliche Exposition von allergenen Nahrungsmitteln ist eine allgegenwärtige Gefahr für Allergiker:innen. Trotz Vorsichtsmaßnahmen gestaltet sich eine völlige Vermeidung aufgrund ihrer vielseitigen Verwendung, Herstellungs- und Etikettierungsfehlern sowie unwissentlicher Kontamination, besonders außerhalb des häuslichen Umfeldes, für Betroffene als schwierig (14, 162, 163). Um die durchschnittliche Häufigkeit akzidenteller Ereignisse von Allergiker:innen zu erfassen, werden Beobachtungsstudien mit einem großen Patient:innenkollektiv ($n > 100$) durchgeführt. Eine Studie aus Canada berichtet über eine jährliche Inzidenzrate von 12,5 % für akzidentielle Verzehrereignisse bei Kindern mit einer Erdnussallergie (183). Die prospektive Studie von *Yu et. al.*, welche 252 Kinder mit diagnostizierter Erdnussallergie über ein Jahr lang begleitete, berechnete für akzidentielle Reaktionen sogar eine jährliche Inzidenz von 14,3 % (184). Jugendliche seien darüber hinaus einem höheren Risiko ausgesetzt (183, 185). Vorliegende Auswertung zählt insgesamt 37 AEIs, wobei diese etwa auf die Hälfte der Patient:innen zurückzuführen ist. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind Bewertung und Aussagekraft präsentierter Daten erschwert. Zudem handelt es sich um eine patient:innenbasierte Dokumentation, bei der auf eine vollständige Compliance der Patient:innen zu vertrauen ist (159, 160). Durch die Diskrepanzen hinsichtlich der dokumentierten Anzahl an AEIs könnte auf ein Zusammenspiel von „Over- und Under-reporting“ geschlossen werden (161). Die Hälfte aller Teilnehmer:innen meldeten keine Ereignisse, wobei hingegen Patientin 1 und 2 für zwei Drittel der Gesamtzahl an AEIs verantwortlich sind. Bezüglich Patientin 1 wurde durch das Studienteam ein überdurchschnittlicher Kontakt gepflegt, dabei könnte möglicherweise eine verstärkte Aufmerksamkeit auf das Krankheitsbild des Kindes gerichtet worden sein. Es könnte dadurch eventuell zu einem „Over-reporting“ gekommen sein. Die Theorie wird durch die Tatsache gestützt, dass Patientin 1 für 94 % der akzidentuellen AEIs mit subjektiver Symptomatik im ersten Studienquartal verantwortlich ist, darüber hinaus nur ein Ereignis mit objektiver Symptomatik meldete. Dem Gegenüber gestellt ist Patientin 2, deren dokumentierten AEIs

wiederum alle mit objektiver Symptomatik einhergingen, welche unabhängig voneinander über das Studienjahr auftraten und die These des „Under- und Over-reporting“ entkräften könnte (161).

Unterschiedliche Empfindsamkeiten der Familien bezüglich der Identifizierung von akzidentiellen Reaktionen könnte ebenfalls die Diskrepanz der individuellen AEI-Anzahl in beiden Studiengruppen erklären. Nicht nur Angehörige auch die Kinder und Jugendlichen selbst, gehen unterschiedlich aufmerksam oder sensibel mit der Erkennung von unerwünschten Ereignissen um, wodurch es möglicherweise individuell zu häufigeren Identifizierung insbesondere von subjektiven Symptomen kommen könnte (159, 186, 187). Die beschriebenen Vermutungen fungieren als mögliche Erklärungen, welche durch einen größeren Datensatz und detaillierte Untersuchungen verifiziert werden sollten.

Ferner festzuhalten ist, dass Auslöser der jeweiligen Verzehrereignisse nicht immer die entsprechenden Studienallergene waren. Bei einigen AEIs konnte dieser nicht endgültig identifiziert werden. Festzuhalten ist jedoch, dass sich der prozentuale Anteil an Patient:innen mit parallel bestehenden zusätzlichen Nahrungsmittelallergien oder atopischen Komorbiditäten in beiden Studienarmen überschneidet und so eine gute Vergleichbarkeit gegeben ist (Tabelle 3.6) (27).

Aufgrund des vorangegangenen Abschnittes kann die 2. Hypothese, welche besagt, dass Patient:innen, die eine gelockerte Eliminationsdiät durchführen, seltener akzidentelle Reaktionen verzeichnen lassen als Patient:innen unter strikter Eliminationsdiät nur teilweise bestätigt werden. Zwar meldete die Vermeidungsgruppe eine höhere Gesamtzahl an AEIs als die Verzehrsgruppe, allerdings sind diese vornehmlich auf Patientin 1 und 2 zurückzuführen. Zudem kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nachfolgende Auswertungen mit einem größeren Datensatz könnten helfen vorliegende Hypothese besser einzuordnen.

4.4.2 Einordnung in den Studienverlauf

Die Anzahl der akzidentellen Verzehrereignisse ist wie die der interventionsbedingten Ereignisse unter Berücksichtigung des Studienverlaufs einzuordnen. Unter wissenschaftlicher Perspektive ist es spannend zu klären, warum sich das Aufkommen der akzidentiellen Ereignissen zwischen den zwei Studiengruppen gegenläufig zueinander verhält. Das hohe Aufkommen an AEIs in der Vermeidungsgruppe zu Studienbeginn ist bereits weiter oben erörtert worden (Patientin 1). Der Anstieg von akzidentiellen Ereignissen in der

Verzehrgruppe mit fortschreitendem Studienverlauf, könnte eventuell auf ein unachtsameres Verhalten aufgrund eines vermeintlich geglaubten Schutzes durch den regelmäßigen Verzehr kleiner Allergenmengen zurückzuführen sein (167, 188). Ein weiterer Erklärungsansatz könnte die Freigabe der Spurenkennzeichnung für Erdnuss- oder Schalenfrüchte ab einem täglichen Verzehr von min. 100 mg Nahrungsmittelprotein sein, wodurch die Lebensqualität der Patient:innen massiv gesteigert werden kann (15, 16, 114, 115). Da die Freigabe aber lediglich auf einen Studienteilnehmer zutrifft, kann diese nicht für das vermehrte Aufkommen von akzidentiellen Reaktionen im fortgeschrittenen Studienverlauf verantwortlich sein.

Bezogen auf die kumulativen Inzidenzen der akzidentiellen AEs zeichnet sich sowohl in der Gesamtbetrachtung als auch isoliert für Reaktionen mit objektiver Symptomatik der Trend ab, dass akzidentelle Ereignissen unter einer gelockerten gegenüber einer strikten Eliminationsdiät weniger häufig auftreten (2. Hypothese). Wie bereits diskutiert ist diese Beobachtung unter Vorbehalt zu interpretieren und mit einer größeren Fallzahl zu verifizieren. In diesem Kontext ist anzumerken, dass sich eine versehentliche Allergenexposition aus der Verzehrgruppe ohne allergische Symptomatik äußerte, wodurch tatsächlich auf einen möglichen Schutz durch die gelockerte Eliminationsdiät geschlossen werden könnte (167, 188). Damit würde sich die Ernährungsintervention dem Effekt mehrerer bereits publizierter OIT-Studien anschließen. *Trendelenburg et al.* zeigten hierbei, dass lediglich 16,5 % der Kinder unter Erdnuss-OIT akzidentelle Reaktionen erfuhren ($n = 5$), wodurch ein signifikanter Unterschied zu den Kindern in der Placebogruppe berechnet werden konnte (46,2 %, $n = 14$) (167). Diesen Daten angeschlossen konnte auch die Phase-III-Studie PALISADE ein kleineres Risiko für akzidentelle Reaktionen bei Kindern unter Erdnuss-OIT aufzeigen (188).

4.4.3 Schweregrad und Medikation

Neben der Häufigkeit an akzidentiellen Ereignissen werden im Folgenden ebenfalls deren Charakteristika und Schweregrad analysiert. Die betroffenen Organsysteme vorliegender Ereignisse mit objektiver Symptomatik reihen sich den Reaktionsmustern bereits veröffentlichter Studien sowie denen des deutschen Anaphylaxieregisters bei allergischen Reaktionen von Kindern ein. Wie auch bei den interventionsbedingten allergischen Reaktionen ist die Haut das am häufigsten betroffene Organsystem (99, 171, 172). Es können allerdings keine Kofaktoren, welche möglicherweise eine allergische Reaktion begünstigen

und im Rahmen von Nahrungsmittelanaphylaxie häufig eine Rolle spielen, ausfindig gemacht werden (171).

Bezüglich der Medikation ist zu erwähnen, dass deren Bedarf und Verabreichung von den Patient:innen bzw. Angehörigen selbstständig bewertet und durchgeführt werden (172, 177). Entsprechend der Daten des europäischen Anaphylaxieregisters wurden auch in vorliegender Studie bei allergischen Reaktionen primär Antihistaminikum und Glukokortikoide als medikamentöse Therapie eingesetzt (171). Unter Berücksichtigung der in Tabelle 3.6 gemeldeten objektiven Symptome ist zu erkennen, dass der Adrenalin-Autoinjektor wie auch schon bei den interventionsbedingten Reaktionen unzureichend verabreicht wurde, da mehrere Reaktionen mit zwei Organsystemen betroffen waren (172). Sowohl der mangelnde Gebrauch von Adrenalin nach interventionsbedingten allergischen Reaktionen als auch bei akzidentiellen Ereignissen verweisen nochmals auf die Notwendigkeit von kontinuierlichen ärztlichen Aufklärungen und Trainings in Form von z.B. Anaphylaxieschulungen für Patient:innen sowie ihre Betreuungspersonen, um einen adäquaten Umgang mit allergischen Reaktionen sicherstellen zu können (14, 110).

Werden die akzidentiellen Ereignisse unter Berücksichtigung ihres Schweregrades beurteilt, so lassen sich keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen feststellen, wodurch die 3. Hypothese: „Patient:innen, die eine gelockerte Eliminationsdiät durchführen, haben bei akzidentiellen Reaktionen weniger schwere Reaktionen als Patient:innen unter strikter Eliminationsdiät“ verworfen wird. Bezüglich der kleinen Fallzahl sind vorliegende Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten und weisen lediglich Tendenzen auf. Im Rahmen der oben bereits erwähnten Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass nicht nur die Anzahl von akzidentiellen Verzehrereignissen unter OIT minimiert werden, sondern diese bei Eintritt auch weniger schwer verlaufen (167, 188). Ob sich gleicher Effekt auch auf die Durchführung einer gelockerten Eliminationsdiät übertragen lässt, ist mit einer größeren Datenbank durch nachfolgende Auswertungen zu überprüfen.

5. Fazit

Die hier präsentierten und analysierten Daten werden im Folgenden zusammenfassend und unter Berücksichtigung zukünftiger Handlungs- und Therapieansätze eingeordnet, so dass effektive und innovative Maßnahmen im Behandlungsmanagement einer Erdnuss- und Schalenfruchtallergie eingeleitet werden können.

5.1 Die gelockerte Eliminationsdiät – eine sichere Behandlungsmethode?

Die Einordnung des Sicherheitsprofils der gelockerten Eliminationsdiät in den wissenschaftlichen Kontext ist aufgrund fehlender vergleichbarer Studien und der geringen Fallzahl erschwert. Die bereits beschriebenen Fallstudien aus Großbritannien, welche Erdnussprodukte bei allergischen Kindern einführte, wurde zwar als sicher bewertet, allerdings nicht ausführlicher beschrieben (144, 145). Mit Spannung sind die Ergebnisse der CAFETERIA-Studie hinsichtlich des Sicherheitsaspektes und möglichen Nebenwirkungen zu erwarten, welche anschließend mit vorliegender Studie verglichen werden können (156). Es gibt bisher keine standardisierten Parameter, welche zur Sicherheitsbewertung einer Therapie bei Nahrungsmitteln herangezogen werden, dass wiederum einen Vergleich erschwert. Die Einführung einheitlicher Messwerte, welche die Sicherheit einer Therapie erfasst, wie es *Nurmatov et al.* fordern, würde eine anschließende Bewertung und wissenschaftliche Einordnung zielführend unterstützen (189). Die untersuchten Parameter in der vorliegenden Zwischenanalyse deuten auf ein akzeptables Sicherheitsprofil der gelockerten Eliminationsdiät hin, welche mit einem größeren Datensatz erneut verifiziert werden sollte. Zu diskutieren ist darüber hinaus, ob die Durchführung einer gelockerten Eliminationsdiät außerhalb eines betreuenden Settings durch erfahrenes Studienpersonal eventuell zu einem geminderten Sicherheitsprofil führen könnte. Es wurde bereits gezeigt, dass die Verfolgung einer Erdnuss-OIT in einem weniger streng regulierten Rahmen ein vermehrtes Aufkommen an Adrenalin-bedürftigen Nebenwirkungen zu verantworten hat (190). Unabhängig von ärztlicher Unterstützung empfehlen *Polloni et al.* ebenfalls das Angebot einer psychologischen Betreuung für Patient:innen und ihre Angehörigen während der Durchführung einer OIT, um emotionale Belastungen, erhöhten Leidensdruck sowie Angst- und Stimmungsstörungen aufgrund der durchgeführten Ernährungstherapie entgegenzuwirken (191). Angst vor Reaktionen oder dem Verzehr von Nahrungsmitteln sowie eine damit einhergehende

Empfindlichkeit bezüglich deren Verträglichkeit ist in der vorliegenden Auswertung unabhängig des Studienarms zu bemerken. Der Bedarf an psychologischem Betreuungsangebot besteht im Falle einer Nahrungsmittelallergie daher unabhängig einer durchgeführten Ernährungstherapie (186). Es erscheint also nur folgerichtig diese ebenfalls im Rahmen einer gelockerten Eliminationsdiät anzubieten. Darüber hinaus sollte auch in einem gelockerten Setting der Zugang zu psychologischer Unterstützung genauso wie zu betreuendem Fachpersonal für Betroffene und ihre Angehörigen möglich sein. Da die klassische OIT mit einem hohen Nebenwirkungsprofil einhergeht, wurden neben der gelockerten Eliminationsdiät bereits unterschiedliche Therapieansätze mit dem Ziel einer Wirksamkeit mit gleichzeitigem hohem Sicherheitsprofil getestet (93, 135, 137, 181). Für Kuhmilchallergiker:innen konnte bereits eine signifikante Reduktion der Nebenwirkungen durch Omalizumab im Vergleich zur klassischen Kuhmilch-OIT gezeigt werden (192). Für die Erdnuss konnten ähnliche Erfolge allerdings noch nicht erzielt werden (193). Publierte Daten zu SLIT und EPIT können ebenfalls ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen, indessen zeigen sich diese weniger wirksam bezogen auf eine Desensibilisierung im Vergleich zur OIT (194, 195). *Loke et al.* führten überdies eine Erdnuss-OIT unter Zugabe von Probiotika durch, welche hingegen im Vergleich zur herkömmlichen OIT keine verbesserte klinische Wirksamkeit zeigte. Die probiotische OIT verweist dagegen auf ein erhöhtes Sicherheitsprofil für Kleinkinder (196). Neben der Monotherapie berichten erste Studien von einer OIT, welche auf die Sensibilisierung mehrere Allergene abzielt (197, 198). *Bégin et al.* verabreichten 25 Kindern ein OIT-Mix mit bis zu fünf Nahrungsmittelallergenen und konnten ein ähnliches Sicherheitsprofil wie bei parallel durchgeführter Monotherapie erzielen (197).

Ein multipler Therapieansatz könnte aufgrund der steigenden Prävalenz an einer Nahrungsmittelallergie zu erkranken gepaart mit dem Umstand, dass rund 30 % der Nahrungsmittelallergiker:innen unter 18 von mehr als einem Allergen betroffen sind, maßgeblich zur Lebensqualität betroffener Personen beitragen (30, 62). Auch das Prinzip einer gelockerten Eliminationsdiät könnte einen allergenübergreifenden Ansatz verfolgen. Es müssten lediglich Nahrungsmittel gefunden werden, welche mehrere Allergene entsprechend der Kriterien zu kleinen Mengen enthalten. Abschließend ist erneut darauf aufmerksam zu machen, dass gerade im Rahmen einer gelockerten Eliminationsdiät ein sicherer und adäquater Umgang des Notfallsets gewährleistet werden sollte (199). Regelmäßige Trainings können Unsicherheiten und Ängste der Patient:innen gegenüber allergischen Reaktionen

entgegenwirken, was ebenfalls im Kontext des kontrollierten Allergenverzehr nützlich wäre und gleichzeitig das Sicherheitsprofil vorliegender Ernährungsintervention stützen würde.

5.2 Schlussfolgerung

Die allergischen Reaktionen nach Interventionsverzehr äußern sich vorrangig mit subjektiven Symptomen, welche insgesamt auf ein akzeptables Nebenwirkungsprofil schließen lassen (1. Hypothese). Das Risiko für interventionsbedingte Nebenwirkungen ist vor allem im ersten und letzten Studienabschnitt erhöht, welches mit Etablierung und Steigerung der Interventionsdosis in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Die Anzahl der akzidentiellen Verzehrereignisse treten unter gelockerter Eliminationsdiät zwar weniger häufig, nicht aber weniger schwer auf (2. und 3. Hypothese). Da bezüglich der Anzahl dieser kein signifikanter Unterschied berechnet werden konnte und die Gesamtzahl der Vermeidungsgruppe maßgeblich durch zwei Patient:innen entstanden ist, sollte der sich abzeichnende Trend unbedingt durch einen größeren Datensatz verifiziert werden. Darüber hinaus handelt es sich bei den vorliegenden Daten um eine patient:innenbasierte Dokumentation, wobei Compliance bei Analyse und Interpretation der Ergebnisse als zu diskutierender Parameter zu berücksichtigen ist (159, 160). Des Weiteren spielen gerade in Bezug auf den Interventionsverzehr persönliche Empfindsamkeiten, Angst und das daraus resultierende Verhalten eine entscheidende Rolle bei Durchführung und Bewertung der gelockerten Eliminationsdiät (159, 175, 180, 187).

Die hier präsentierten Daten deuten auf ein akzeptables Sicherheitsprofil der gelockerten Eliminationsdiät für Kinder und Jugendliche mit einer Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie und sind vielversprechender Wegweiser für die Etablierung eines innovativen und sicheren Behandlungskonzeptes. Infolgedessen wird die zurzeit laufende TINA-Studie wie geplant fortgeführt. Aufgrund der kleinen Fallzahl in vorliegender Zwischenanalyse werden wir die Ergebnisse mit einem größeren Datensatz in der finalen Analyse verifizieren, um das Sicherheitsprofil einer gelockerten Eliminationsdiät umfassend bewerten zu können und dieses anschließend unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit in den wissenschaftlichen Kontext einordnen.

Literaturverzeichnis

1. Trendelenburg V, Dolle-Bierke S, Unterleider N, Alexiou A, Kalb B, Meixner L, Heller S, Lau S, Lee YA, Fauchere F, Braun J, Babina M, Altrichter S, Birkner T, Roll S, Dobbertin-Welsch J, Worm M, Beyer K. Tolerance induction through non-avoidance to prevent persistent food allergy (TINA) in children and adults with peanut or tree nut allergy: rationale, study design and methods of a randomized controlled trial and observational cohort study. *Trials*. 2022;23(1):236.
2. Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(1):31-6.
3. Sindher SB, Long A, Chin AR, Hy A, Sampath V, Nadeau KC, Chinthrajah RS. Food allergy, mechanisms, diagnosis and treatment: Innovation through a multi-targeted approach. *Allergy*. 2022;77(10):2937-48.
4. Sigurdardottir ST, Jonasson K, Clausen M, Bjornsdottir KL, Sigurdardottir SE, Roberts G, Grimshaw K, Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Fiandor A, Quirce S, Sprickelman AB, Hulshof L, Kowalski ML, Kurowski M, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Bellach J, Yurek S, Reich A, Erhard SM, Couch P, Rivas MF, van Ree R, Mills C, Grabenhenrich L, Beyer K, Keil T. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*. 2021;76(9):2855-65.
5. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yurek S, Reich A, Fiandor A, Rivero D, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Sprickelman AB, Dontje B, Roberts G, Grimshaw K, Kowalski ML, Kurowski M, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Fernandez-Rivas M, Couch P, Versteeg SA, van Ree R, Mills C, Keil T, Beyer K. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries-The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*. 2020;75(9):2294-308.
6. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Akdis C, Akdis M, Brough HA, Chan SS, Chatchatee P, Chinthrajah RS, Cocco RR, Deschildre A, Eigenmann P, Galvan C, Gupta R, Hossny E, Koplin JJ, Lack G, Levin M, Shek LP, Makela M, Mendoza-Hernandez D, Muraro A, Papadopoulos NG, Pawankar R, Perrett KP, Roberts G, Sackesen C, Sampson H, Tang MLK, Togias A, Venter C, Warren CM, Wheatley LM, Wong GWK, Beyer K, Nadeau KC, Renz H. Food allergy across the globe. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148(6):1347-64.
7. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang JL, Blumenstock JA, Davis MM, Schleimer RP, Nadeau KC. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *Jama Netw Open*. 2019;2(1).
8. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Blumenstock JA, Jiang J, Davis MM, Nadeau KC. The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6).
9. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(3):638-46.
10. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, Allergy EF, Anaphylaxis Guidelines G. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
11. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, Oettgen HC. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17098.

12. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):69-71 e2.
13. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, Brockow K, Classen M, Fischer PJ, Hamelmann E, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lau S, Lepp U, Mahler V, Nemat K, Raithe M, Saloga J, Schafer C, Schnadt S, Schreiber J, Szepfalusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Werfe T, Zuberbier T. Update Guideline on the Management of IgE-mediated Food Allergies S2k-Guideline of the DGAKI. *Allergologie.* 2021;44(7):488-541.
14. 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.
15. Stensgaard A, Bindslev-Jensen C, Nielsen D, Munch M, DunnGalvin A. Quality of life in childhood, adolescence and adult food allergy: Patient and parent perspectives. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2017;47(4):530-9.
16. Lange L. Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy. *Allergo J Int.* 2014;23(7):252-60.
17. Miles S, Fordham R, Mills C, Valovirta E, Mugford M. A framework for measuring costs to society of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2005;60(8):996-1003.
18. Blaiss MS, Meadows JA, Yu S, Robison DR, Hass SL, Norrett KE, Guerin A, Latremouille-Viau D, Tilles SA. Economic burden of peanut allergy in pediatric patients with evidence of reactions to peanuts in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(4):516-27.
19. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1120-31 e4.
20. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, Casolaro V, Iovino P. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients.* 2021;13(5).
21. Burks AW, Tang MM, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA. ICON: Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129(4):906-20.
22. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, Dutta M, Ring J, Urbanek R, Terracciano L, Wezel R, Consortium RS. Perceived food allergy in children in 10 European nations - A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Imm.* 2007;143(4):290-5.
23. Lopes JP, Sicherer S. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment. *Curr Opin Immunol.* 2020;66:57-64.
24. Keet CA, Wood RA, Matsui EC. Personal and parental nativity as risk factors for food sensitization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129(1):169-U244.
25. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1331-6.
26. Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2012;23(8):716-23.
27. Trendelenburg V. Therapie der Erdnussallergie durch orale Immuntherapie - eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie. PhD thesis. 2017;Universität Potsdam.
28. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007;62(7):723-8.

29. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):565-9.
30. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):99-106; quiz 7-9, 17.
31. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A, Larco JI, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Dahdah L, Mackie A, Sprickelman AB, Schoemaker AA, Dubakiene R, Butiene I, Kowalski ML, Zeman K, Gavrili S, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016;71(3):350-7.
32. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Fiocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir ST, Clausen M, Stanczyk-Przyluska A, Zeman K, Mills EN, McBride D, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015;70(8):963-72.
33. Trendelenburg V, Enzian N, Bellach J, Schnadt S, Niggemann B, Beyer K. Detection of relevant amounts of cow's milk protein in non-pre-packed bakery products sold as cow's milk-free. *Allergy.* 2015;70(5):591-7.
34. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, Lowe A, Tang ML, Gurrin LC. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1257-66.e1-2.
35. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(2):367-74.
36. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Lorenzo MG, Plaut M, Lack G, Team LS. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(9):803-13.
37. Peters RL, Barret DY, Soriano VX, McWilliam V, Lowe AJ, Ponsonby AL, Tang MLK, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Perrett KP. No cashew allergy in infants introduced to cashew by age 1 year. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021;147(1):383-4.
38. Perkin MR, Logan K, Bahnson HT, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, Mills EN, Versteeg SA, van Ree R, Lack G, Young L, Offord V, DeSousa M, Cullen J, Taylor K, Tseng A, Raji B, Byrom S, Regis G, Bigwood C, Stedman C, Tonner S, Banks E, Kahnum Y, Babic R, Stockwell B, Thompson E, Wheatley L, Patkunam D, Richards K, Pietraszewicz E, Stephens A, Sudra A, Turcanu V, Team ES. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;144(6):1606-+.
39. J OBH, Beyer K, Abbas A, Fernandez-Rivas M, Turner PJ, Blumchen K, Nilsson C, Ibanez MD, Deschildre A, Muraro A, Sharma V, Erlewyn-Lajeunesse M, Zubeldia JM, De Blay F, Sauvage CD, Byrne A, Chapman J, Boralevi F, DunnGalvin A, O'Neill C, Norval D, Vereda A, Skeel B, Adelman DC, du Toit G. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(10):728-39.

40. Investigators PGoC, Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, Jones SM, Shreffler WG, Marcantonio A, Zawadzki R, Sher L, Carr WW, Fineman S, Greos L, Rachid R, Ibanez MD, Tilles S, Assa'ad AH, Nilsson C, Rupp N, Welch MJ, Sussman G, Chinthrajah S, Blumchen K, Sher E, Spergel JM, Leickly FE, Zielen S, Wang J, Sanders GM, Wood RA, Cheema A, Bindslev-Jensen C, Leonard S, Kachru R, Johnston DT, Hampel FC, Jr., Kim EH, Anagnostou A, Pongratic JA, Ben-Shoshan M, Sharma HP, Stillerman A, Windom HH, Yang WH, Muraro A, Zubeldia JM, Sharma V, Dorsey MJ, Chong HJ, Ohayon J, Bird JA, Carr TF, Siri D, Fernandez-Rivas M, Jeong DK, Fleischer DM, Lieberman JA, Dubois AEJ, Tsoumani M, Ciaccio CE, Portnoy JM, Mansfield LE, Fritz SB, Lanser BJ, Matz J, Oude Elberink HNG, Varshney P, Dilly SG, Adelman DC, Burks AW. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 2018;379(21):1991-2001.
41. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Holzhauser T, Roeder M, Rosenfeld L, Hartmann O, Niggemann B, Beyer K. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):479-91.e10.
42. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, Keet CA, Kulis M, Orgel KG, Guo RS, Steele PH, Virkud YV, Ye P, Wright BL, Wood RA, Burks AW. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;139(1):173-+.
43. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first drug for treatment of peanut allergy for children 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treatment-peanut-allergy-children> Accessed September 20, 2023.
44. European Medicines Agency. Palforzia 2020 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/palforzia> Accessed September 20, 2023.
45. Pelz BJ, Bryce PJ. Pathophysiology of Food Allergy. *Pediatric clinics of North America.* 2015;62(6):1363-75.
46. Schulke S, Scheurer S. [Immunological background and pathomechanisms of food allergies]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2016;59(6):723-31.
47. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1187-97.
48. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, Alkotob SS, Chan S, Bahnson H, Leung DYM, Lack G. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy.* 2020;75(9):2185-205.
49. Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, Horikawa R, Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs HD, Miyawaki T. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)/CD25(+)/CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol.* 2011;141(1):111-20.
50. Palomares O. The role of regulatory T cells in IgE-mediated food allergy. *Journal of investigational allergology & clinical immunology.* 2013;23(6):371-82; quiz 2 p preceding 82.
51. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. The immunology of food allergy. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950).* 2014;192(6):2529-34.
52. Kuklina EM. Molecular mechanisms of T-cell anergy. *Biochemistry (Mosc).* 2013;78(2):144-56.

53. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Current biology : CB*. 2013;23(9):R389-400.
54. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):3-12; quiz 3.
55. Ohshima Y. Mucosal immunity and the onset of allergic disease. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2013;62(3):279-89.
56. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1344-50.
57. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):43-52 e7.
58. Aksoy E. TLRs toll for Tregs. *J Leukoc Biol*. 2019;106(6):1193-5.
59. Rouge P, Borges J, Culerrier R, Barre A. What physico-chemical features (if any) make a food protein an allergen? *Allergy*. 2008;63:570-.
60. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1216-9 e5.
61. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, Massing M, Cohn RD, Zeldin DC. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):798-806 e13.
62. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongratic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17.
63. Bannon GA. What makes a food protein an allergen? *Current allergy and asthma reports*. 2004;4(1):43-6.
64. Sicherer SH, Sampson HA. Peanut and tree nut allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(6):567-73.
65. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):15-24.
66. Quake C, Nadeau KC. The role of epigenetic mediation and the future of food allergy research. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:125-30.
67. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-6.
68. Kalb B, Marenholz I, Jeanrenaud A, Meixner L, Arnau-Soler A, Rosillo-Salazar OD, Ghauri A, Cibin P, Blumchen K, Schlags R, Hansen G, Seidenberg J, Keil T, Lau S, Niggemann B, Beyer K, Lee YA. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with persistence of egg and milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(5):1125-34.
69. Huffaker MF, Kanchan K, Bahnson HT, Baloh C, Lack G, Nepom GT, Mathias RA. Incorporating genetics in identifying peanut allergy risk and tailoring allergen immunotherapy: A perspective on the genetic findings from the LEAP trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2023.
70. 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.

71. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):417-23.
72. Koplitz JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang ML, Lowe AJ, Gurrin LC, Osborne NJ, Martin PE, Robinson MN, Wake M, Hill DJ, Allen KJ, HealthNuts I. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy*. 2012;67(11):1415-22.
73. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, Pfefferle P, Hyvarinen A, Karvonen AM, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Lauener R, Grp PS. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(4):1056-+.
74. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):30-40.
75. Ros E, Singh A, O'Keefe JH. Nuts: Natural Pleiotropic Nutraceuticals. *Nutrients*. 2021;13(9).
76. Toomer OT. Nutritional chemistry of the peanut (*Arachis hypogaea*). *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(17):3042-53.
77. Becerra-Tomas N, Papandreou C, Salas-Salvado J. Legume Consumption and Cardiometabolic Health. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl_4):S437-S50.
78. Brown RC, Gray AR, Tey SL, Chisholm A, Burley V, Greenwood DC, Cade J. Associations between Nut Consumption and Health Vary between Omnivores, Vegetarians, and Vegans. *Nutrients*. 2017;9(11).
79. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernandez-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L, Bures P, Fritsche P, Summers C, Knulst AC, Le TM, Reig I, Papadopoulos NG, Sinaniotis A, Belohlavkova S, Popov T, Kralimarkova T, de Blay F, Purohit A, Clausen M, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Asero R, Dubakiene R, Barreales L, Clare Mills EN, van Ree R, Vieths S. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy*. 2015;70(4):391-407.
80. Lyons SA, Datema MR, Le TM, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, Clausen M, Dubakiene R, Fernandez-Perez C, Fritsche P, Gislason D, Hoffmann-Sommergruber K, Jedrzejczak-Czechowicz M, Jongejan L, Kowalski ML, Kralimarkova TZ, Lidholm J, Papadopoulos NG, Pontoppidan B, Popov TA, Prado ND, Purohit A, Reig I, Seneviratne SL, Sinaniotis A, Vassilopoulou E, Versteeg SA, Vieths S, Zwinderman AH, Welsing PMJ, Mills ENC, Ballmer-Weber BK, Knulst AC, Fernandez-Rivas M, Van Ree R. Walnut Allergy Across Europe: Distribution of Allergen Sensitization Patterns and Prediction of Severity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):225-35 e10.
81. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, Stephens AC, Irwin McLean WH, Turcanu V, Wood RA, Jones SM, Burks W, Dawson P, Stablein D, Sampson H, Lack G. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):164-70.
82. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Makela MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2015;70(10):1239-45.
83. Kansen HM, van Erp FC, Meijer Y, Gorissen DMW, Stadermann M, van Velzen MF, Keusters WR, Frederix GWJ, Knulst AC, van der CK, Le TM. Diagnostic accuracy of Ara h 2 for detecting peanut allergy in children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2021;51(8):1069-79.

84. Masthoff LJN, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, Versteeg SA, Garino C, Meijer Y, Kentie P, Versluis A, Jager CFD, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC, van Ree R, van Hoffen E, Pasmans SGMA. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(2):393-9.
85. Erhard SM, Bellach J, Yurek S, Tschirner S, Trendelenburg V, Grabenhenrich LB, Fernandez-Rivas M, van Ree R, Keil T, Beyer K. Primary and pollen-associated hazelnut allergy in school-aged children in Germany: A birth cohort study. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2021;70(4):463-70.
86. Costa J, Carrapatoso I, Oliveira MB, Mafra I. Walnut allergens: molecular characterization, detection and clinical relevance. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014;44(3):319-41.
87. Dubiela P, Del Conte R, Cantini F, Borowski T, Aina R, Radauer C, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Alessandri S. Impact of lipid binding on the tertiary structure and allergenic potential of Jug r 3, the non-specific lipid transfer protein from walnut. *Sci Rep*. 2019;9(1):2007.
88. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilo MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, PA EI, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Makela M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Wegrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27 Suppl 23:1-250.
89. Lange L, Lasota L, Finger A, Vlajnic D, Busing S, Meister J, Broekaert I, Pfannenstiel C, Friedrichs F, Price M, Trendelenburg V, Niggemann B, Beyer K. Ana o 3-specific IgE is a good predictor for clinically relevant cashew allergy in children. *Allergy*. 2017;72(4):598-603.
90. Dang TD, Peters R, Neeland MR, Brettig T, Green H, McWilliam V, Tang MLK, Dharmage S, Ponsonby AL, Koplin J, Perrett KP, Investigators H. Ana o 3 sIgE testing increases the accuracy of cashew allergy diagnosis using a two-step model. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2022;33(1).
91. Mendes C, Costa J, Vicente AA, Oliveira M, Mafra I. Cashew Nut Allergy: Clinical Relevance and Allergen Characterisation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(1):1-22.
92. Saba L, Clerc-Urmes I, Delahaye C, Chevillot E, Jarlot-Chevaux S, Dumond P, Schweitzer C, Divaret-Chauveau A. Predictive factors of allergy to pistachio in children allergic to cashew nut. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31(5):506-14.
93. Elizur A, Appel MY, Nachshon L, Levy MB, Epstein-Rigbi N, Koren Y, Holmqvist M, Porsch H, Lidholm J, Goldberg MR. Cashew oral immunotherapy for desensitizing cashew-pistachio allergy (NUT CRACKER study). *Allergy*. 2022;77(6):1863-72.
94. Kattan JD, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? *Current allergy and asthma reports*. 2013;13(1):58-63.

95. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepfalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(6):568-74.
96. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindsvlev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy*. 1995;50(8):623-35.
97. Network for Online Registration of Anaphylaxis. Anaphylaxieregister 2020 [Available from: <https://www.anaphylaxie.net/en/> Accessed September 20, 2023.
98. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, Heller A, Hoffmann F, Huttegger I, Jakob T, Klimek L, Kopp MV, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Seifert R, Stocker B, Treudler R, Vogelberg C, Werfel T, Worm M, Sitter H, Brockow K. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). *Allergo J Int*. 2021;30(1):1-25.
99. Dobbertin-Welsch J, Staudacher O, Yurek S, Trendelenburg V, Tschirner S, Ziegert M, Ahrens F, Millner-Uhlemann M, Busing S, Striegel A, Ott H, Arens A, Gappa M, Lange L, Gernert S, Niggemann B, Beyer K. Organ-specific symptom patterns during oral food challenge in children with peanut and tree nut allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2022;33(5):e13778.
100. Maris I, Dolle-Bierke S, Renaudin JM, Lange L, Koehli A, Spindler T, Hourihane J, Scherer K, Nemat K, Kemen C, Neustadter I, Vogelberg C, Reese T, Yildiz I, Szepfalusi Z, Ott H, Straube H, Papadopoulos NG, Hammerling S, Staden U, Polz M, Mustakov T, Cichocka-Jarosz E, Cocco R, Fiocchi AG, Fernandez-Rivas M, Worm M, Network for Online Registration of A. Peanut-induced anaphylaxis in children and adolescents: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2021;76(5):1517-27.
101. Conrado AB, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *Bmj-Brit Med J*. 2021;372.
102. Niggemann B, Beyer, K, Erdmann, S, Fuchs, T, Kleine-Tebbe, J, Lepp, U, Raithel, M, Reese, I, Saloga, J, Schäfer, C, Szépfalusi, Z, Vieths, S, Zuberbier, T, Werfel, T, Worm, M. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie. *Allergo Journal*. 2011;20:149-60.
103. Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. *Allergo Journal*. 2010;19(6):402-15.

104. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA, Jr., Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res.* 2011;31(1):61-75.
105. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AE, Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T, Chinchilli VM. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1260-74.
106. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, Harlin A, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):191-7.e1-13.
107. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, Finger A, Harandi N, Schlags R, Gappa M, Puzzo L, Roblitz H, Millner-Uhlemann M, Busing S, Ott H, Lange L, Niggemann B. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy.* 2015;70(1):90-8.
108. Clark AT, Ewan PW. Good prognosis, clinical features, and circumstances of peanut and tree nut reactions in children treated by a specialist allergy center. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):286-9.
109. Niggemann B, Beyer K. Adrenaline autoinjectors in food allergy: in for a cent, in for a euro? *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2012;23(6):506-8.
110. Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, Grosber M, Jakob T, Klimek L, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Przybilla B, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Szczepanski R, Worm M, Kupfer J, Gieler U, Ring J. Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy.* 2015;70(2):227-35.
111. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union. EU-Lebensmittelinformationsverordnung 2011 [Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:de:PDF> Accessed September 20, 2023.
112. Brough HA, Turner PJ, Wright T, Fox AT, Taylor SL, Warner JO, Lack G. Dietary management of peanut and tree nut allergy: what exactly should patients avoid? *Clin Exp Allergy.* 2015;45(5):859-71.
113. Simons E, Weiss CC, Furlong TJ, Sicherer SH. Impact of ingredient labeling practices on food allergic consumers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(5):426-8.
114. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy.* 2009;64(3):461-8.
115. Nowak-Wegrzyn A, Hass SL, Donelson SM, Robison D, Cameron A, Etschmaier M, Duhig A, McCann WA. The Peanut Allergy Burden Study: Impact on the quality of life of patients and caregivers. *The World Allergy Organization journal.* 2021;14(2):100512.
116. Knibb RC, Ibrahim NF, Stiefel G, Petley R, Cummings AJ, King RM, Keeton D, Brown L, Erlewyn-Lajeunesse M, Roberts G, Lucas JS. 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.

117. Franxman TJ, Howe L, Teich E, Greenhawt MJ. Oral Food Challenge and Food Allergy Quality of Life in Caregivers of Children with Food Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(1):50-6.
118. Wang JL, Li XM. Chinese Herbal Therapy for the Treatment of Food Allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2012;12(4):332-8.
119. Patil SP, Wang J, Song Y, Noone S, Yang N, Wallenstein S, Sampson HA, Li XM. Clinical safety of Food Allergy Herbal Formula-2 (FAHF-2) and inhibitory effect on basophils from patients with food allergy: Extended phase I study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(6):1259-U602.
120. Wang J, Jones SM, Pongracic JA, Song Y, Yang N, Sicherer SH, Makhija MM, Robison RG, Moshier E, Godbold J, Sampson HA, Li XM. Safety, clinical, and immunologic efficacy of a Chinese herbal medicine (Food Allergy Herbal Formula-2) for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(4):962-+.
121. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A, Scadding G, Bachert C, Malling HJ, Valenta R, Bilo B, Nieto A, Akdis C, Just J, Vidal C, Varga EM, Alvarez-Cuesta E, Bohle B, Bufe A, Canonica WG, Cardona V, Dahl R, Didier A, Durham SR, Eng P, Fernandez-Rivas M, Jacobsen L, Jutel M, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Lotvall J, Moreno C, Mosges R, Muraro A, Niggemann B, Pajno G, Passalacqua G, Pfaar O, Rak S, Senna G, Senti G, Valovirta E, van Hage M, Virchow JC, Wahn U, Papadopoulos N. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clinical and translational allergy*. 2012;2(1):20.
122. Moote W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;14(Suppl 2):53.
123. Trendelenburg V, Blumchen K. [Allergen-specific immunotherapy for food allergies in childhood. Current options and future perspectives]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2016;59(7):855-64.
124. Schofield A. A CASE OF EGG POISONING. *The Lancet*. 1908;171(4410):716.
125. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;4:CD010638.
126. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:CD009542.
127. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, Fiocchi A, Schunemann HJ. 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.
128. Badina L, Levantino L, Carrato V, Peruch G, Celsi F, Barbi E, Berti I, Longo G. Early introduction oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: A follow-up study confirms this approach as safe and appealing to parents. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(3):918-22.
129. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, Stablein D, Henning AK, Vickery BP, Liu AH, Scurlock AM, Shreffler WG, Plaut M, Sampson HA, Consortium of Food Allergy R. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367(3):233-43.
130. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(2):343-7.

131. Blumchen 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;126(1):83-91 e1.
132. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(2):292-300.e97.
133. Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):266-7.
134. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, Pedone C, Gasbarrini G, Buonomo A, Schiavino D. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci*. 2007;52(7):1662-72.
135. Elizur A, Appel MY, Nachshon L, Levy MB, Epstein-Rigbi N, Pontoppidan B, Lidholm J, Goldberg MR. Walnut oral immunotherapy for desensitisation of walnut and additional tree nut allergies (Nut CRACKER): a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(5):312-21.
136. Moraly T, Pelletier de Chambure D, Verdun S, Preda C, Seynave M, Vilain AC, Chenivresse C, Delebarre-Sauvage C. Oral Immunotherapy for Hazelnut Allergy: A Single-Center Retrospective Study on 100 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):704-9 e4.
137. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, Palmer C, Deighton J, Ewan P, Clark A. 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.
138. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allerg Asthma Im*. 2014;113(6):624-9.
139. Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, Dunngalvin A, Gurrin LC, Baumert JL, Taylor SL. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): Novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1583-90.
140. Arkwright PD, MacMahon J, Koplin J, Rajput S, Cross S, Fitzsimons R, Davidson N, Deshpande V, Rao N, Lumsden C, Lacy D, Allen KJ, Vance G, Mwenechanya J, Fox AT, Erlewyn-Lajeunesse M, Mistry H, Hourihane JO. Severity and threshold of peanut reactivity during hospital-based open oral food challenges: An international multicenter survey. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(7):754-61.
141. Beigelman A. To Eat or Not to Eat? Introduction of Food After Negative Oral Food Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):477-8.
142. Gau J, Wang J. Rate of food introduction after a negative oral food challenge in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):475-6.
143. Patel N, Adelman DC, Anagnostou K, Baumert JL, Blom WM, Campbell DE, Chinthrajah RS, Mills ENC, Javed B, Purington N, Remington BC, Sampson HA, Smith AD, Yarham RAR, Turner PJ. Using data from food challenges to inform management of consumers with food allergy: A systematic review with individual participant data meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(6):2249-62 e7.
144. Arkwright PD, Sharma V, Ewing CI, Hughes SM. Home-based program of maintaining unresponsiveness in children with allergic reactions to larger amounts of peanuts. *Ann Allerg Asthma Im*. 2018;120(5):539-40.

145. Garvey AA, O'Sullivan D, Hourihane JO. Home-based induction of sustained unresponsiveness in children with mild reactions to high doses of peanut. *J Aller Cl Imm-Pract.* 2017;5(6):1757-9.
146. 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.
147. Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy.* 2012;67(7):951-7.
148. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 3):1601-8.
149. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rance F, Children ETFoAi. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62(8):857-71.
150. DeVrieze BW, Modi P, Giwa AO. Peak Flow Rate Measurement. *StatPearls. Treasure Island (FL)2022.*
151. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195(1):10-9.
152. Grinich EE, Schmitt J, Kuster D, Spuls PI, Williams HC, Chalmers JR, Thomas KS, Apfelbacher C, Prinsen CAC, Furue M, Stuart B, Carter B, Simpson EL. Standardized reporting of the Eczema Area and Severity Index (EASI) and the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM): a recommendation by the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. *The British journal of dermatology.* 2018;179(2):540-1.
153. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung -GCP-V) 2004 [Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/KlinischePruefung/GCP-Verordnung.pdf?__blob=publicationFile Accessed September 20, 2023.
154. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(39):663-8.
155. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, Burk C, Hiegel A, Carlisle S, Christie L, Perry TT, Pesek RD, Sheikh S, Virkud Y, Smith PB, Shamji MH, Durham SR, Jones SM, Burks AW. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;133(2):468-+.
156. ClinicalTrials.gov. Immune and Clinical Implications of Threshold-based Phenotypes of Peanut Allergy (CAFETERIA) 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03907397> Accessed September 20, 2023.
157. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470-3.
158. Thermo Fisher Diagnostics GmbH. ImmunoCAP - Gesamt-IgE [Available from: <http://www.immunocapexplorer.com/de/tests-testsysteme/gesamt-ige> Accessed November 16, 2022.
159. Umaki TM, Umaki MR, Cobb CM. The psychology of patient compliance: a focused review of the literature. *J Periodontol.* 2012;83(4):395-400.
160. Vander Stichele R. Measurement of patient compliance and the interpretation of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41(1):27-35.

161. Allen EN, Chandler CI, Mandimika N, Leisegang C, Barnes K. Eliciting adverse effects data from participants in clinical trials. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;1:MR000039.
162. Padua I, Moreira A, Moreira P, Barros R. Food allergy: practical approach on education and accidental exposure prevention. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(5):174-81.
163. Eigenmann PA, Ebisawa M, Greenhawt M, Hourihane JO, Perry TT, Remington BC, Wood RA. Addressing risk management difficulties in children with food allergies. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2021;32(4):658-66.
164. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, Treudler R, Rietschel E, Szepfalusi Z, Lang R, Rabe U, Reese T, Schwerk N, Beyer K, Hompes S, Bircher A, Przybilla B, Hawranek T, Hansen G, Friedrichs F, Merk H, Tenbrock K, Lehmann S, Gerstlauer M, Kleine-Tebbe J, Niggemann B, Dickel H, Bucheler M, Bieber T, Hanfland J, Schmitt-Grohe S, Vlajnic D, Heckmann V, Nemat K, Schakel K, Nordwig A, Schuster A, Schweitzer-Krantz S, Hillen U, Kopp M, Szliska C, Klinge J, Neustadter I, Fuchs T, Bruns R, Marsch C, Kreft B, Coors E, Rebien W, Wedi B, Pfohler C, Rett M, Henzgen M, Vohringer P, Folster-Holst R, Hunzelmann N, Siebenhaar G, Nestoris S, Schirpke C, Grabbe J, Stichtenoth G, Ring J, Brockow K, Brehler R, Yildiz I, Volkmuth S, Geissler M, Polz M, Riffelmann F, Thies S, Lepp U, Rabe U, Rebmann H, Spindler T, Klimek L, Pfaar O, Brosi W, Aberer W, Varga E, Reider N, Huttegger I, Kinaciyan T, Hoffmann-Sommergruber K, Eng P, Helbling A, Eigenmann P, Guggenheim R, Schmid-Grendelmeier P. Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. *Allergol Select*. 2017;1(1):21-7.
165. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, Kamilaris J, Burks AW. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):286-91, 91 e1-6.
166. 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 & Experimental Allergy*. 2011;41(9):1273-81.
167. Trendelenburg V, Blumchen K, Bellach J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Holzhauser T, Roder M, Niggemann B, Beyer K. Peanut oral immunotherapy protects patients from accidental allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2437-41 e3.
168. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, Hiegel A, Kamilaris J, Carlisle S, Yue X, Kulis M, Pons L, Vickery B, Burks AW. 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.
169. Syed A, Garcia MA, Lyu SC, Bucayu R, Kohli A, Ishida S, Berglund JP, Tsai M, Maecker H, O'Riordan G, Galli SJ, Nadeau KC. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):500-10.
170. Kukkonen AK, Uotila R, Malmberg LP, Pelkonen AS, Makela MJ. Double-blind placebo-controlled challenge showed that peanut oral immunotherapy was effective for severe allergy without negative effects on airway inflammation. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2017;106(2):274-81.

171. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, Rueff F, Nemat K, Maris I, Roumpedaki E, Scherer K, Ott H, Reese T, Mustakov T, Lang R, Fernandez-Rivas M, Kowalski ML, Bilo MB, Hourihane JO, Papadopoulos NG, Beyer K, Muraro A, Worm M. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1128-37 e1.
172. Pflipsen MC, Colon KMV. Anaphylaxis: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2020;102(6):355-62.
173. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy.* 2014;69(12):1582-7.
174. Versluis A, van Os-Medendorp H, Kruizinga AG, Michelsen A, Blom WM, Houben GF, Knulst AC. The role of cofactors in allergic reactions to food. *Allergy.* 2016;71:270-.
175. Ferro MA, Van Lieshout RJ, Ohayon J, Scott JG. Emotional and behavioral problems in adolescents and young adults with food allergy. *Allergy.* 2016;71(4):532-40.
176. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Wasserman S, Brozek JL, Schunemann HJ. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet.* 2019;393(10187):2222-32.
177. Glassberg B, Nowak-Wegrzyn A, Wang JL. Factors contributing to underuse of epinephrine autoinjectors in pediatric patients with food allergy. *Ann Allerg Asthma Im.* 2021;126(2):175-+.
178. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Host A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA, Allergy EF, Anaphylaxis Guidelines G. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008-25.
179. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA, Jr., Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD, Jr., Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. 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. *Ann Emerg Med.* 2006;47(4):373-80.
180. Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *Journal of asthma and allergy.* 2018;11:143-51.
181. Wasserman RL, Sugeran RW, Mireku-Akomeah N, Gallucci AR, Pence DM, Long NA. Peanut Oral Immunotherapy (OIT) of Food Allergy (FA) Carries a Significant Risk of Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 127(2):AB28.
182. Burbank AJ, Sood P, Vickery BP, Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2016;36(1):55-69.
183. Nha UNL, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Joseph L, Harada L, Allen M, St-Pierre Y, Clarke A. Inadvertent exposures in children with peanut allergy. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2012;23(2):134-40.
184. Yu JW, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y, Clarke A. Accidental ingestions in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(2):466-72.
185. DunnGalvin A, Hourihane JB. Developmental trajectories in food allergy: a review. *Adv Food Nutr Res.* 2009;56:65-100.

186. Roy KM, Roberts MC. Peanut allergy in children: relationships to health-related quality of life, anxiety, and parental stress. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(11):1045-51.
187. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy*. 2009;64(3):461-8.
188. Yu S, Smith A, Hass S, Wu E, Chai X, Zhou J, Ayyagari R, Liu JS, Robison D, Donelson SM, Tilles S. The Risk Reduction of Accidental Exposure-Related Systemic Allergic Reactions Extrapolated Based on Food Challenge Data After 1 Year of Peanut Oral Immunotherapy. *Adv Ther*. 2021;38(8):4321-32.
189. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O'Mahony L, Papadopoulos N, Poulsen LK, Sackesen C, Sampson H, Santos AF, van Ree R, Timmermans F, Sheikh A. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(8):1133-47.
190. Wasserman RL, Factor JM, Baker JW, Mansfield LE, Katz Y, Hague AR, Paul MM, Sugerman RW, Lee JO, Lester MR, Mendelson LM, Nacshon L, Levy MB, Goldberg MR, Elizur A. Oral immunotherapy for peanut allergy: multipractice experience with epinephrine-treated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):91-6.
191. Polloni L, Muraro A, Bonaguro R, Toniolo A, Ballin A, Guarnaccia A, Lazzarotto F. Psychological needs and support among patients and families undergoing food oral immunotherapy. *Clinical and translational allergy*. 2022;12(2).
192. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, Plaut M, Sampson HA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1103-10 e11.
193. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, Heimall J, Makhija M, Robison R, Chinthrajah RS, Lee J, Lebovidge J, Dominguez T, Rooney C, Lewis MO, Koss J, Burke-Roberts E, Chin K, Logvinenko T, Pongracic JA, Umetsu DT, Spergel J, Nadeau KC, Schneider LC. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):873-81 e8.
194. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Liu AH, Stablein D, Henning AK, Mayer L, Lindblad R, Plaut M, Sampson HA, Consortium of Food Allergy R. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):119-27 e1-7.
195. Sampson HA, Agbotounou W, Thebault C, Charles R, Martin L, Yang WH, Sussman GL, Brown-Whitehorn TF, Nadeau KC, Cheema AS, Leonard SA, Pongracic JA, Sauvage C, Assa'ad AH, de Blay F, Bird JA, Tilles SA, Boralevi F, Bourrier T, Shreffler WG, Hebert J, Green TD, van Wijk RG, Knulst AC, Kanny G, Kowalski ML, Schneider LC, Benhamou PH, Dupont C. Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) Is Effective and Safe to Treat Peanut Allergy: A Multi-National Double-Blind PlaceboControlled Randomized Phase IIb Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):Ab390-Ab.
196. Loke P, Orsini F, Lozinsky AC, Gold M, O'Sullivan MD, Quinn P, Lloyd M, Ashley SE, Pitkin S, Axelrad C, Metcalfe JR, Su EL, Tey D, Robinson MN, Allen KJ, Prescott SL, Galvin AD, Tang MLK, group P-s. Probiotic peanut oral immunotherapy versus oral immunotherapy and placebo in children with peanut allergy in Australia (PPOIT-003): a multicentre, randomised, phase 2b trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):171-84.

197. Begin P, Winterroth LC, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, Kausch B, Trela A, Hoyte E, O'Riordan G, Seki S, Blakemore A, Woch M, Hamilton RG, Nadeau KC. Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;10(1):1.
198. Eapen AA, Lavery WJ, Siddiqui JS, Lierl MB. Oral immunotherapy for multiple foods in a pediatric allergy clinic setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(6):573-81 e3.
199. Calvani M, Bianchi A, Imondi C, Romeo E. Oral desensitization in IgE-mediated food allergy: Effectiveness and safety. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31 Suppl 24:49-50.

A. Anhang

A.1 Anhang Methodenteil

A.1.1 Gelockerte Eliminationsdiät

Messlöffel & Messbecher

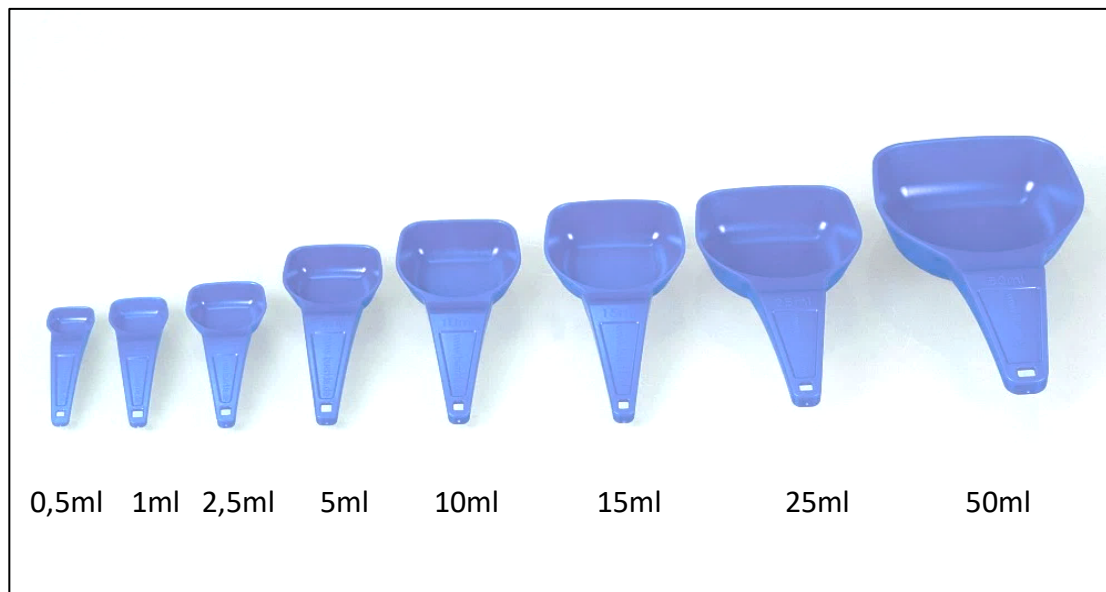


Abbildung A.1: Messlöffel zur Abmessung der Interventionsprodukte

Darstellung der unterschiedlichen Messlöffel, welche zum Abmessen der Interventionsprodukte dienen. Die entsprechenden Messlöffel werden im Rahmen der gelockerten Eliminationsdiät an die Patient:innen ausgehändigt.



Abbildung A.2: Messbecher zur Abmessung der Interventionsprodukte

Abbildung des 30ml Messbechers, welcher im Rahmen der gelockerten Eliminationsdiät an die Patient:innen zur Abmessung der Interventionsprodukte ausgehändigt wird.

Interventionsanleitung



TINA Studie



Gelockerte Eliminationsdiät mit Erdnuss

9. – 12. Monat

1/10 der Reaktionsdosis nach 5. Gabe

Liebe*r Patient*in / Liebe Eltern,

vielen Dank für Ihre Teilnahme an der TINA-Studie!

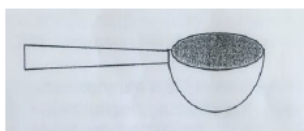
Sie oder Ihr Kind verfolgen/verfolgt eine gelockerte Eliminationsdiät.

Dies bedeutet, dass es eine Auswahl an Lebensmitteln geben wird, von denen wenn möglich **täglich bis mind. dreimal wöchentlich, ein** Produkt in entsprechend vorgegebener Menge verzehrt werden soll.

Für die nächsten vier Monate entspricht diese jeweilige Menge 1/10 der individuellen Reaktionsdosis. Bitte verzehren Sie oder Ihr Kind **genau diese Menge** – nicht mehr und auch nicht weniger.

Bitte kaufen Sie **ausschließlich die hier aufgelisteten Produkte**. Beim Einkaufen der Produkte sollte die Zutatenliste noch einmal überprüft und mit der unten aufgeführten Information („Zutatenliste ... % Nahrungsmittelallergen“) verglichen werden. Bei Sondereditionen, Saisonware oder ähnlichem kann bei den entsprechenden Produkten der Gehalt des Nahrungsmittelallergens abweichen, weshalb diese im Rahmen der TINA Studie nicht geeignet sind.

Für manche Nahrungsmittelprodukte stellen wir Ihnen Messlöffel und -becher zum Abmessen der zu verzehrenden Menge zur Verfügung. Beim Befüllen der blauen Messlöffel ist es wichtig, dass überschüssige Menge von oben z.B. mit einem glatten Messer **abgestrichen** wird. Überschüssige Menge an der Außenseite des Messlöffels soll z.B. mit einem Papiertuch entfernt werden.



Bitte reinigen Sie nach jeder Benutzung nach jeder Benutzung die Messlöffel und -becher per Hand und nicht in der Spülmaschine.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

E-Mail: xxx@charite.de

Tel.: xxx-xxx

TINA Studie

Drink

Bio-Erdnuss-Drink von KoRo



Menge:
 Maßeinheit:
 Besonderheiten:

1 ml
 1 ml Messlöffel
 Lässt sich gut einfrieren. Sanft
 auftauen! **Vor jedem Verzehr gut
 schütteln!**

Einkauf:
 Zutatenliste:
 Weitere Allergene:
 Spurenkennzeichnung:

KoRo Online-Shop
 10 % Erdnüsse
 /
 /

Snacks

Bio Quinoa Flips von Heimatgut



Menge:
 Maßeinheit:
 Besonderheiten:
 Einkauf:
 Zutatenliste:
 Weitere Allergene:
 Spurenkennzeichnung:

2 Quinoa-Flips
 /
 /
 Alnatura, Hit
 ..., Erdnuss (12,9 %), ...
 /

TINA Studie

FOOD@
Allergy and Tolerance

Erdnussflips von Wurzener



Menge:	1 Erdnuss-Flip
Maßeinheit:	/
Besonderheiten:	/
Einkauf:	Rewe, Kaufland, Netto
Zutatenliste:	..., Erdnüsse (26 %), ...
Weitere Allergene:	/
Spurenkennzeichnung:	Gluten, Milch

Hirsebällchen Erdnuss von Alnatura



Menge:	1 Hirsebällchen
Maßeinheit:	/
Besonderheiten:	/
Einkauf:	Alnatura
Zutatenliste:	..., ERDNÜSSE geröstet (19 %), ...
Weitere Allergene:	/
Spurenkennzeichnung:	Milch, Lactose

TINA Studie

FOOD@
Allergy and Tolerance

Suppen

Leckerer Erdnusstopf – Afrikanisch von *Wünsch dir Mahl*



Menge:	1,5 ml
Maßeinheit:	Gestrichener 1 ml + 0,5 ml Messlöffel
Besonderheiten:	Vor dem Verzehr sehr gut pürieren , bis keine Stückchen mehr vorhanden sind! Vor jedem Gebrauch gut schütteln! Einfrieren möglich – vollständig auftauen und gut umrühren!
Einkauf:	LPG, denn's Biomarkt, Bio Company
Zutatenliste:	..., Erdnussmus (6%), ...
Weitere Allergene:	/
Spurenkennzeichnung:	/

Aufstrich

Schoko-Erdnuss-Aufstrich von *Eisblümerl Naturkost*



Menge:	0,5 ml
Maßeinheit:	Gestrichener 0,5 ml Messlöffel
Besonderheiten:	Verwendung direkt aus dem Kühlschrank schwierig. Kurz warm werden lassen!
Einkauf:	DM
Zutatenliste:	..., 17 % Erdnüsse, ...
Weitere Allergene:	Milch
Spurenkennzeichnung:	Sesam, Schalenfrüchte

Interventionsmengen

Tabelle A.1: Interventionsmengen innerhalb der gelockerten Eliminationsdiät

Aufgeführt sind entsprechend der jeweiligen Titrationsstufen (5. – kumulativ) deren Proteinmenge [g], Nussmenge [g] und die daraus errechneten Interventionsmengen [g] von 1/100, 1/50 und 1/10 im Rahmen der gelockerten Eliminationsdiät auf. Berechnet werden die Interventionsmengen unter Berücksichtigung der Proteinmengen der einzelnen Allergene.

Erdnuss (Proteingehalt: 26g Protein/100g)

Titrationstufe	Proteinmenge [g]	Nussmenge [g]	Intervention (1/x)	Menge [g]/Portion
5	0,312	1,200	100	0,012
			50	0,024
			10	0,120
6	0,936	3,599	100	0,036
			50	0,072
			10	0,360
7	3,119	11,997	100	0,120
			50	0,240
			10	1,200
Kumulativ	4,523	17,395	100	0,174
			50	0,348
			10	1,740

Walnuss (Proteingehalt: 15g Protein/100g)

Titrationstufe	Proteinmenge [g]	Nussmenge [g]	Intervention (1/x)	Menge [g]/Portion
5	0,257	1,712	100	0,017
			50	0,034
			10	0,171
6	0,770	5,135	100	0,051
			50	0,103
			10	0,514
7	2,568	17,117	100	0,171
			50	0,342
			10	1,712
Kumulativ	3,723	24,820	100	0,248
			50	0,496
			10	2,482

Haselnuss (Proteingehalt: 15g Protein/100g)

Titrationstufe	Proteinmenge [g]	Nussmenge [g]	Intervention (1/x)	Menge [g]/Portion
5	0,211	1,406	100	0,014
			50	0,028
			10	0,141
6	0,633	4,218	100	0,042
			50	0,084
			10	0,422
7	2,109	14,060	100	0,141
			50	0,281
			10	1,406
Kumulativ	3,058	20,387	100	0,204
			50	0,408
			10	2,039

Cashew (Proteingehalt: 18,8g Protein/100g)

Titrationstufe	Proteinmenge [g]	Nussmenge [g]	Intervention (1/x)	Menge [g]/Portion
5	0,324	1,724	100	0,017
			50	0,034
			10	0,172
6	0,972	5,172	100	0,052
			50	0,103
			10	0,517
7	3,241	17,241	100	0,172
			50	0,345
			10	1,724
Kumulativ	4,700	25,000	100	0,250
			50	0,500
			10	2,500

Tabelle A.2: Produktübersicht der gelockerten Eliminationsdiät

Zu entnehmen sind die verwendeten Produkte, welche entsprechend der Allergene innerhalb der gelockerten Eliminationsdiät verzehrt werden können. Neben dem Allergengehalt [%] der Produkte ist außerdem das Einführungsdatum in die Intervention sowie bei bereits ausgelassenen Produkten das Austrittsdatum sowie dessen Grund aufgeführt.

Produkt	Allergengehalt [%]	Einführung	Austritt	Austrittsgrund
Erdnuss				
<i>Drink</i>				
Koro - Erdnuss Drink	10,00	01.02.2022		
<i>Snacks</i>				
Heimatgut - Bio Quinoa Flips	12,90	01.02.2020		
Wurzener - Erdnussflips	26,00	01.02.2020		
<i>Aufstrich</i>				
Alnatura - Hirsebällchen Erdnuss	19,00	01.02.2020		
Eisblümerl - Schoko-Erdnuss-Aufstrich	17,00	01.02.2020		
Rapunzel - Peanut Butter Schoko-Caramel	41,00	01.02.2020		
Alnatura - Erdnussmus	100	01.02.2020		
<i>Suppe</i>				
Wünsch dir Mahl - Leckerer Erdnusstopf - Afrikanisch	6,00	01.02.2020		
Wünsch Dir Mahl - Kichererbseintopf		01.02.2020	01.10.2020	Produkt wurde aus Sortiment genommen
Rewe Beste Wahl - Peanut Butter Chocs		01.02.2020	01.04.2021	Produkt ist auf Grund der Mengenermittlung nicht verwendbar
Daily Soup - Erdnusssuppe afrikanisch		01.02.2020	05.04.2022	Rezepturänderung
Haselnuss				
<i>Drink</i>				
Rude health - Haselnuss Drink	2,00	01.02.2020		
Alpro - Haselnuss Drink	2,80	01.02.2020		
<i>Eis</i>				
Alpro - Hazelnut Chocolate	2,90	01.02.2020		
<i>Schokolade/Snack</i>				
Ferrero - Duplo	5,50	01.02.2020		
Vivani - Praliné Vollmilch	17,00	01.02.2020		
Gut & Günstig - Migon Waffeln	5,50	01.02.2020		
Manner - Neapolitaner	10,00	01.02.2020		
Rapunzel - Tiger Picnic	16,00	01.02.2020		
<i>Aufstrich</i>				
Ferrero - Nutella	13,00	01.02.2020		
DmBio - Nuss-Nougat Creme	13,00	01.02.2020		
DmBio - Schokocreme Haselnuss	50,00	01.02.2020		
Rapunzel - Haselnussmus	100	01.02.2020		
Alnatura - Haselnuss Waffeln		01.02.2020	01.04.2021	Produkt wurde aus Sortiment genommen
Kastner - Vollkornsnitte		01.02.2020	01.04.2021	Produkt wurde aus Sortiment genommen
Innocent - Haselnuss & Reis Drink		01.02.2020	01.05.2021	Produkt wurde aus Sortiment genommen
Lindt - Mousse au Chocolate feinherb		01.02.2020	01.05.2021	Produkt wurde aus Sortiment genommen
Walnuss				
<i>Drink</i>				
Carpos Olympus - Walnuss Drink	4,00	01.02.2020		
<i>Aufstrich</i>				
Sanchon - Crème Zwiebel-Walnuss	3,30	01.02.2020		
Gelbe Bürg - Walnussmus	100	01.02.2020		
<i>Nudeln</i>				
Gelbe Bürg - Walnussnudeln	10,00	01.02.2020		
<i>Pesto</i>				
Barilla - Pesto Ricotta e Noci	5,00	01.02.2020		
Eisblümerl - Walnuss-Nougat-Aufstrich		01.02.2020	01.11.2020	Produkt wurde aus Sortiment genommen
Cashew				
<i>Drink</i>				
Alpro - Cashew Drink	3,15	01.02.2020		
Provamel - Cashew Drink	6,60	01.02.2020		
<i>Joghurt</i>				
DmBio - Cashew Natur Joghurtalternative	14,00	01.02.2020		
<i>Aufstrich</i>				
Alnatura - Kichererbse mit Ingwer	8,00	01.02.2020		
Rinatura - Brotaufstrich Paprika	14,00	01.02.2020		
Sanchon - Cheesana Jalapeno	22,00	01.02.2020		
Sanchon - Cheesana Rauch-Zwiebel	26,00	01.02.2020		
Dennree - Cashewcreme	60,00	01.02.2020		
<i>Pesto</i>				
Barilla - Pesto Ricotta e Noci	2,40	01.02.2020		
<i>Curry</i>				
Indische Currysauce (dmBio)	0,60			
Cashew Macchiato (dmBio)		01.02.2021	01.05.2021	Produkt wurde aus Sortiment genommen
Rinatura Paprika Aufstrich		01.02.2021	01.05.2021	Produkt wurde aus Sortiment genommen

Tabelle A.3: Rundungsregeln innerhalb der Interventionsmengenberechnung

Auflistung der Rundungsregeln für die jeweiligen Verzehrsmengen der gelockerten Eliminationsdiät. Die Regeln sind für alle Allergene entsprechend der Gabe und dem Dosiszeitraum zu entnehmen.

Gabe	Zeitraum	Rundungsregeln
5.	1. - 4. Monat	erst ab 0,45 in Intervention; ab 0,55 -0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,9 aufrunden auf nächste volle Zahl
	5. - 8. Monat	erst ab 0,45 in Intervention; ab 0,55 - 0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,9 aufrunden auf nächste volle Zahl
	9. - 12. Monat	erst ab 0,45 in Intervention; ab 0,55 - 0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,9 aufrunden auf nächste volle Zahl
6.	1. - 4. Monat	erst ab 0,45 in Intervention; ab 0,55 - 0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,9 aufrunden auf nächste volle Zahl
	5. - 8. Monat	erst ab 0,45 in Intervention; ab 0,55 - 0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,85 aufrunden auf nächste volle Zahl
	9. - 12. Monat	erst ab 0,45 in Intervention; ab 0,55 - 0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,85 aufrunden auf nächste volle Zahl
7.	1. - 4. Monat	erst ab 0,45 in Intervention; ab 0,55 - 0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,9 aufrunden auf nächste volle Zahl
	5. - 8. Monat	ab 0,35 aufrunden auf 0,5; 0,55 -0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,85 aufrunden nächste volle Zahl
	9. - 12. Monat	ab 0,35 aufrunden auf 0,5; 0,55 - 0,85 abrunden auf 0,5; ab 0,85 aufrunden nächste volle Zahl
Kumulative	1. - 4. Monat	ab 0,45 aufrunden auf 0,50; ab 0,55 - 0,85 abrunden auf 0,50; ab 0,85 aufrunden auf nächste volle Zahl
	5. - 8. Monat	ab 0,35 aufrunden auf 0,5 ; 0,55 - 0,75 abrunden auf 0,5; ab 0,75 aufrunden nächste volle Zahl
	9. - 12. Monat	ab 0,35 aufrunden auf 0,5; 0,55 -0,75 abrunden auf 0,5; ab 0,75 aufrunden nächste volle Zahl

A.1.2 Studientagebuch

Tagebuch der Vermeidungsgruppe



TINA Studie

FOOD@
 Allergy and Tolerance

Tagebuch

Patient*innen-ID: _____

Liebe*r Patient*in / Liebe Eltern,

vielen Dank für Ihre Teilnahme an der TINA-Studie!

Bitte füllen Sie das Tagebuch täglich oder am Ende einer jeden Woche aus.

Melden Sie sich bitte telefonisch bei uns im Studienzentrum:

- falls es zu einem Kontakt mit einem für Sie/für Ihr Kind allergieauslösenden Nahrungsmittel (bewusst oder versehentlich) gekommen ist, unabhängig davon, ob es dabei zu einer allergischen Reaktion kam oder nicht

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

E-Mail: xxx@charite.de
Tel.: xxx-xxx
Ihr nächster Termin:

Datum	Uhrzeit	Telefonanruf	Besuch im Studienzentrum
____. ____ . ____	____ : ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____. ____ . ____	____ : ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____. ____ . ____	____ : ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____. ____ . ____	____ : ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____. ____ . ____	____ : ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____. ____ . ____	____ : ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____. ____ . ____	____ : ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____. ____ . ____	____ : ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte bringen Sie Ihr Tagebuch zu den Besuchen im Studienzentrum mit und halten es zu den Telefonanrufen bereit

Anleitung zum Ausfüllen des wöchentlichen Tagebuchs am Beispiel Erdnuss als allergieauslösendes Nahrungsmittel

Woche vom 01.06.2020 (TT.MM.JJJJ) bis 07.06.2020 (TT.MM.JJJJ)

Teil I - Versehentlicher Kontakt mit einem allergieauslösenden Nahrungsmittel

	<u>Versehentlicher Kontakt mit allergieauslösendem Nahrungsmittel</u>		<u>Allergische Symptom(e)</u>			<u>Besonderheiten / sonstiger Auslöser</u> (z.B. Sport, Infekt, Pollenflug, Menstruation)	
			<u>Auftreten</u>	<u>Beschreibung</u>	<u>Notfall-medikamente</u>		
Montag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr ____:____ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Dienstag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr ____:____ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Mittwoch	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr ____:____ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Donnerstag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr ____:____ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Freitag	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: Eis von Eisdiele (Haselnuss-kontamination möglich)	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr ____:____ (hh:min)	Juckreiz auf der Zunge, Quaddeln am Hals, Lippenschwellung	Antihistaminika, Cortison (Saft)	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Samstag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr ____:____ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Sonntag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr ____:____ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____

Teil II - Sonstige Beschwerden/Krankheiten

	<u>Sonstige Beschwerden/Krankheiten</u> (z.B.: Kopfschmerzen, Infekte, Heuschnupfen)	<u>Allergie-Medikamente</u> (z. B. Antihistaminika, Salbutamol, Kortison-haltige Medikamente) <u>außer Dauermedikation</u> <i>Bitte mit Angabe des Wirkstoffes oder Handelsnamen</i>	<u>Gab es diese Woche Änderungen Ihrer Dauermedikation allergischer Erkrankungen?</u> (zB Asthma, Heuschnupfen, Neurodermitis)
Montag	Fieber		<input type="checkbox"/> Ja
Dienstag	Fieber, Kopfschmerzen		<input checked="" type="checkbox"/> Nein
Mittwoch			Falls ja, bitte nennen: _____
Donnerstag	Übelkeit		
Freitag			
Samstag			
Sonntag			

Tagebuch der Verzehrgruppe



TINA Studie

FOOD@
Allergy and Tolerance

Tagebuch

Patient*innen-ID: _____

Liebe*r Patient*in / Liebe Eltern,

vielen Dank für Ihre Teilnahme an der TINA-Studie!

Bitte füllen Sie das Tagebuch täglich oder am Ende einer jeden Woche aus.

Melden Sie sich bitte telefonisch bei uns im Studienzentrum:

- falls es nach Verzehr des für Sie relevanten Nahrungsmittels im Rahmen der gelockerten Diät zu allergischen Reaktionen kommen sollte
- falls es nach Verzehr des Nahrungsmittels im Rahmen der gelockerten Diät zu wiederkehrenden Beschwerden des Magen-Darm-Traktes kommen sollte (z. Bsp. Bauchschmerzen, Übelkeit)
- falls es zu einem Kontakt mit einem für Sie/ für Ihr Kind allergieauslösenden Nahrungsmittel (bewusst oder versehentlich) gekommen ist, unabhängig davon, ob es dabei zu einer Reaktion kam oder nicht

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

E-Mail: xxx@charite.de

Tel.: xxx-xxx

Ihr nächster Termin:

Datum	Uhrzeit	Telefonanruf	Besuch im Studienzentrum
____.____.____	____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____.____.____	____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____.____.____	____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____.____.____	____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____.____.____	____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____.____.____	____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____.____.____	____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
____.____.____	____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte bringen Sie Ihr Tagebuch zu den Besuchen im Studienzentrum mit und halten es zu den Telefonanrufen bereit.

Patient*innen-ID: _____
(wird vom Studienpersonal eingetragen)

Anleitung zum Ausfüllen des wöchentlichen Tagebuchs am Beispiel Erdnuss als relevantes Nahrungsmittel

Woche vom **01.06. 2020** (TT.MM.JJJJ) bis **07.06. 2020** (TT.MM.JJJJ)

Teil I - Verzehr des relevanten Nahrungsmittelallergens im Rahmen der gelockerten Eliminationsdiät

	Gelockerten Eliminationsdiät		Allergische Symptome			Besonderheiten/ sonstiger Auslöser (z.B. Sport, Infekt, Pollenflug, Menstruation)		
	Verzehr	Produkt	Auftreten	Beschreibung	Notfall- medikamente			
Montag	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Erdnussflip (Lorenz)	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr __:__ (hh:min)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, bitte nennen: _____	
Dienstag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	/	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr __:__ (hh:min)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, bitte nennen: _____	
Mittwoch	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Schoko-Erdnuss-Aufstrich (Eisblümerl)	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr __:__ (hh:min)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, bitte nennen: _____	
Donnerstag	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Schoko-Erdnuss-Aufstrich (Eisblümerl)	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr 00:10 (hh:min)	Kribbeln im Mund Bauchschmerzen	keine	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, bitte nennen: _____
Freitag	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Cremige Erdnusssuppe (Daily soup)	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr __:__ (hh:min)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, bitte nennen: _____	
Samstag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	/	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr __:__ (hh:min)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, bitte nennen: _____	
Sonntag	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Quinoa Flip (Heimatgut)	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr __:__ (hh:min)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, bitte nennen: _____	

Patient*innen-ID: _____
(wird vom Studienpersonal eingetragen)

Teil II - Versehentlicher Kontakt mit einem allergieauslösenden Nahrungsmittel

	<u>Versehentlicher Kontakt mit allergieauslösendem Nahrungsmittel</u>		<u>Allergische Symptom(e)</u>			<u>Besonderheiten/ sonstiger Auslöser</u> (z.B. Sport, Infekt, Pollenflug, Menstruation)	
			<u>Auftreten</u>	<u>Beschreibung</u>	<u>Notfall-medikamente</u>		
Montag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr _: _ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Dienstag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr _: _ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Mittwoch	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr _: _ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Donnerstag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr _: _ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Freitag	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: Eis von Eisdielen (Haselnuss-kontamination möglich)	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr 00:15 (hh:min)	Juckreiz auf der Zunge, Quaddeln am Hals, Lippenschwellung	Antihistaminika, Cortison (Saft)	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Samstag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr _: _ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Sonntag	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Produkt: _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Falls ja, Zeit nach Verzehr _: _ (hh:min)			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____

Teil III - Sonstige Beschwerden/Krankheiten

	<u>Sonstige Beschwerden/Krankheiten</u> (z.B.: Kopfschmerzen, Infekte, Heuschnupfen)	<u>Allergie-Medikamente</u> (z. B. Antihistaminika, Salbutamol, Kortison-haltige Medikamente) <u>außer Dauermedikation</u> <i>Bitte mit Angabe des Wirkstoffes oder Handelsnamen</i>	<u>Gab es diese Woche Änderungen Ihrer Dauermedikation allergischer Erkrankungen?</u> (zB Asthma, Heuschnupfen, Neurodermitis)
Montag	Fieber		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein Falls ja, bitte nennen: _____
Dienstag	Fieber, Kopfschmerzen		
Mittwoch			
Donnerstag	Übelkeit		
Freitag			
Samstag			
Sonntag			



Subject: _____	TINA study	AEI Form
----------------	------------	----------

For all allergens:

- Kind of Product**
- Prepacked food
 - Non-prepacked food (E.g. bakery/fresh food counter/butcher/restaurant/ice cream shop)
 - Contamination by other consumers

If prepacked/ non-prepacked food:

- Allergen mentioned as an ingredient
- Precautionary allergen labeling
- No information available unknown

If peanut and/or tree nut _____ Not applicable

Amount of allergen consumed

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Skin contact only <input type="checkbox"/> Only very small amounts/traces <input type="checkbox"/> About 1/2 nut <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Other _____ | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> About 1 nut <input type="checkbox"/> About 2-3 nuts <input type="checkbox"/> About half a hand of nuts or more <input type="checkbox"/> About a handful of nuts or more |
|---|---|

If other food allergen _____ Not applicable

Amount of allergen consumed

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Skin contact only <input type="checkbox"/> Only very small amounts/traces <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Other _____ | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Less than one serving size <input type="checkbox"/> One serving size |
|---|--|

Where did the exposure happen?

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> At home <input type="checkbox"/> At a friend's/relative's <input type="checkbox"/> Other: _____ | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Daycare/kindergarten/school <input type="checkbox"/> At a restaurant/ice cream shop/diner/bakery |
|--|--|

2.2 Intention of exposure: Accidental Intentional (i.e. OC group)

If intentional consumption

Product Eaten for the 1st time Not eaten for the 1st time

OC group only

Consumption during the first two weeks

- No Yes

If no:

Frequency of specific food consumption within last 2 weeks

- Daily 3-6 times/ week < 3/week

Action taken with dietary advice

- Unchanged continuation
- Altered advice, please specify: _____
- Permanent discontinuation

Time between food intake and the first symptom? _____: _____ (hh:min, if possible)

- 0-15 min 16-30 min 31-60 min 61-90 min 91-120 min >2 - 4 h

Form completion - Study Site Staff's Initials: _____ Date: ____/____/____
dd mmm YYYY



Subject: _____

TINA study

AEI Form

3. Immediate type, allergic symptoms No Yes (If yes, please tick all that apply)

Immediate Skin

- None Contact urticaria Generalized urticaria
 Angioedema Flush Other: _____

Gastrointestinal

- None Vomiting once Vomiting twice or more
 Diarrhea Other: _____

Upper respiratory

- None Conjunctivitis Rhinitis
 Hoarseness Stridor Other: _____

Lower respiratory

- None Repetitive coughing Wheezing
 Respiratory arrest other: _____

Cardiovascular

- None Drop in blood pressure Cardiovascular arrest
 Other: _____

Neurological/Imperative sleepiness

- None Tiredness Somnolence
 Other: _____

Subjective symptoms

- None Pruritus Oral allergy symptoms
 Nausea Abdominal pain Other: _____

Please assess severity according to modified Sampson Grading (If challenge outcome is positive only)

- I II III IV V

Please assess severity according to Muraro Score (If challenge outcome is positive only)

- I - mild II - moderate III - severe

4. Treatment

Was there any rescue medication administered?

- No medications *or please tick all that apply*
 Antihistamines (E.g. Cetirizine, Clemastine/Tavegil, Fenistil)
 Systemic glucocorticoids (E.g. Ectodelt, Prednisolon, Solu-decortin)
 β 2-sympathomimetics (E.g. salbutamol inhalation)
 Systemic/self injectable epinephrin/adrenalin (E.g. fastjekt, emirade, jext)

If yes, please specify: i.m i.v

- Volume
 O₂
 Inhalative epinephrine
 Other, please specify: _____

Has the emergency team been called/visited due to the allergic reaction? No Yes

Was there an inpatient admission due to the allergic reaction? No Yes

Form completion - Study Site Staff's Initials: _____ Date: _____/_____/_____
 dd mmm yyyy

TINA_AEI form_V5_2022-02-08.docx

Page 3 of 4

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)



TINA Studie SAE Report Form

Please email this report within 24 hours after knowledge of event to:
xxx@charite.de

Trial information	
Title of trial	Tolerance Induction through non-avoidance to prevent persistent food allergy
Acronym	TINA
Sponsor	Charité-Universitätsmedizin Berlin
PIs	Kirsten Beyer

1 – Information on report			
SAE number:			
Study physician (name in block capitals)			
<input type="checkbox"/> Initial Report	<input type="checkbox"/> Follow-Up Report	Date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
			Day Month Year

2 – Subject Information			
Subject-ID:	Study Population: <input type="checkbox"/> RCT (Avoidance) <input type="checkbox"/> RCT (Consumption) <input type="checkbox"/> OC		
Year of Birth:	Gender:	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M

3 – SAE Information		
Date of Onset <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Date of Resolution (if applicable) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ongoing
Day	Month	Year
3.1 – Classification of event (seriousness)		
<input type="checkbox"/> Death > please fill out 3.3	<input type="checkbox"/> Life-threatening	
<input type="checkbox"/> Requires/prolongs hospitalization > please fill out 3.2	<input type="checkbox"/> Resulting in persistent or significant disability or incapacity	
3.1.1 – Is the event categorized as adverse event of special interest (AEI)?	<input type="checkbox"/> yes > please fill out AEI Form AEI number: <input type="checkbox"/> no	
3.2 – Information on hospitalization <input type="checkbox"/> not applicable		
Date of admission <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Date of discharge <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ongoing
Day	Month	Year
3.3 – Information on death <input type="checkbox"/> not applicable		
(Possible) Cause of death: Autopsy <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date of death <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Day	Month Year



TINA Studie SAE Report Form

5 – Description of event (chronological history of SAE with signs, symptoms, diagnostic evaluation, treatment and outcome)

5.2 - Outcome

<input type="checkbox"/> recovered Date: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td></tr><tr><td style="border: none; text-align: center;">Day</td><td style="border: none; text-align: center;">Month</td><td style="border: none; text-align: center;">Year</td></tr></table>	_ _	_ _	_ _	Day	Month	Year	<input type="checkbox"/> recovered w/sequelae Date: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td></tr><tr><td style="border: none; text-align: center;">Day</td><td style="border: none; text-align: center;">Month</td><td style="border: none; text-align: center;">Year</td></tr></table>	_ _	_ _	_ _	Day	Month	Year	<input type="checkbox"/> recovering (still present but better)
_ _	_ _	_ _												
Day	Month	Year												
_ _	_ _	_ _												
Day	Month	Year												
<input type="checkbox"/> not recovered (still present, the same/ worse than at onset)	<input type="checkbox"/> death > please fill out 3.3	<input type="checkbox"/> unknown												

6 –Study intervention information (mark one only) not applicable (RCT avoidance, OC)

Dose: <input type="checkbox"/> 1/100 <input type="checkbox"/> 1/50 <input type="checkbox"/> 1/10 <input type="checkbox"/> other, please specify: _____	Start date of dose <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td><td style="width: 33%; border: none;"> _ _ </td></tr><tr><td style="border: none; text-align: center;">Day</td><td style="border: none; text-align: center;">Month</td><td style="border: none; text-align: center;">Year</td></tr></table>	_ _	_ _	_ _	Day	Month	Year	Product: _____ <input type="checkbox"/> eaten for the first time <input type="checkbox"/> not eaten for the first time
_ _	_ _	_ _						
Day	Month	Year						
Frequency of intervention: <input type="checkbox"/> daily <input type="checkbox"/> 3-6 times/ week <input type="checkbox"/> < 3/week								

6.1 – Causality with study intervention

<input type="checkbox"/> definitely	<input type="checkbox"/> probable	<input type="checkbox"/> possible	<input type="checkbox"/> unlikely	<input type="checkbox"/> unrelated	<input type="checkbox"/> not applicable (RCT avoidance, OC)
-------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---

6.2 – Action taken with study intervention

<input type="checkbox"/> not applicable (if RCT avoidance group/ OC)	<input type="checkbox"/> none, unchanged continuation	<input type="checkbox"/> dose reduction, please specify: _____ _____ _____	<input type="checkbox"/> temporary interruption, please specify: _____ _____ _____	<input type="checkbox"/> permanent discontinuation
--	---	--	--	--

7 – Study discontinuation								
<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	Date: <table border="1"> <tr> <td>Day</td> <td>Month</td> <td>Year</td> </tr> <tr> <td> _ </td> <td> _ </td> <td> _ _ </td> </tr> </table>	Day	Month	Year	_	_	_ _
Day	Month	Year						
_	_	_ _						

8 – Relevant past medical history
Any past medical conditions other than the disease under study? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes
If yes, please specify or attach copy of Medical History CRF:
Are any of these conditions considered relevant to the SAE? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes

9 – Relevant concomitant medication
Was the subject taking any other medical products in timely relation to the SAE? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes
If yes, please specify:
Are any of these medical products considered relevant to the SAE? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes

10 – Relevant tests or laboratory data								
Test	Result	Date						
		<table border="1"> <tr> <td>Day</td> <td>Month</td> <td>Year</td> </tr> <tr> <td> _ </td> <td> _ </td> <td> _ _ </td> </tr> </table>	Day	Month	Year	_	_	_ _
Day	Month	Year						
_	_	_ _						
		<table border="1"> <tr> <td>Day</td> <td>Month</td> <td>Year</td> </tr> <tr> <td> _ </td> <td> _ </td> <td> _ _ </td> </tr> </table>	Day	Month	Year	_	_	_ _
Day	Month	Year						
_	_	_ _						

10 – Comments

 Date

 Signature study physician

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nathalie Unterleider versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gegenüberstellung der Sicherheitsprofile einer strikten versus gelockerten Eliminationsdiät bei Kindern und Jugendlichen mit Erdnuss- oder Schalenfruchtallergie“/„Safety profile comparison of a strict versus a liberated elimination diet in children and adolescents with peanut or tree nut allergy“ 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 Autor:innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Curriculum Vita

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.

PUBLIKATIONEN

2022

Kalb B, Meixner L, Trendelenburg V, **Unterleider N**, Dobbertin-Welsch J, Heller S, Dolle-Bierke S, Roll, S, Lau S, Lee Y, Fauchère F, Braun J, Babina M, Altrichter S, Birkner T, Worm M, Beyer K. Tolerance induction through early feeding to prevent food allergy in infants with eczema (TEFFA): rationale, study design, and methods of a randomized controlled trial. *Trials*. 2022;23(1).

Trendelenburg V, Dolle-Bierke S, **Unterleider N**, Alexiou A, Kalb B, Meixner L, Heller S, Lau S, Lee Y, Fauchère F, Braun J, Babina M, Altrichter S, Birkner T, Roll S, Dobbertin-Welsch J, Worm M, Beyer K. Tolerance induction through non-avoidance to prevent persistent food allergy (TINA) in children and adults with peanut or tree nut allergy: rationale, study design and methods of a randomized controlled trial and observational cohort study. *Trials*. 2022;23(1):236.

Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Kirsten Beyer, die mich in ihre Arbeitsgruppe aufgenommen und während dieser Zeit wertschätzend betreut und gefördert hat. Ich danke für ihr Vertrauen und die Verantwortung, die sie mir während der letzten Jahre zugesprochen hat. Ebenfalls bedanke ich mich bei Prof. Dr. Susanne Lau für die Übernahme der Zweitkorrektur, die konstruktive Zusammenarbeit und ihre Unterstützung. Für die statistische Betreuung bedanke ich mich bei Tatjana Tissen-Diabaté und Prof. Dr. Stephanie Roll.

Ein großer Dank geht an Valérie Trendelenburg und Josefine Dobbertin-Welsch, die gemeinsam mit mir die TINA-Studie betreut und damit maßgeblich zu meiner persönlichen und beruflichen Weiterentwicklung in den vergangenen Jahren beigetragen haben. Eure Erfahrung, Motivation und außergewöhnliches Engagement haben mich über die gesamte Zeit inspiriert und bereichert. Darüber hinaus bedanke ich mich bei dem kompletten Kollegium des Kinderallergologischen Studienzentrums, das mich während meiner Arbeits- und Promotionszeit hilfreich unterstützt hat. In diesem Zusammenhang möchte ich ein besonderes Dankeschön an Lara Meixner richten: Ich hätte mir keine bessere Promotionspartnerin an meiner Seite wünschen können!

Im Besonderen möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freund:innen bedanken, die mich tagtäglich auffangen, bedingungslos unterstützen, motivieren und am Ende zu jeder Zeit für die nötige Ablenkung sorgen.

Vor allem aber danke ich dir, Romina! Danke, dass du mir in jedem Moment der Herausforderung die Hand reichst, neue Wege aufzeigst und mich wachsen lässt. Ich freue mich auf alles, was wir gemeinsam erleben dürfen.

Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



Charité | Campus Mitte | 10117 Berlin

An die
Promotionskommission der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie



Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2015

PD Dr. Stephanie Roll
Tel.: +49(30)450-529023
Fax: +49(0)30/450 529902
stephanie.roll@charite.de
<http://epidemiologie.charite.de>

Berlin, den 04.01.2023

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich in meiner Eigenschaft als bei der Promotionskommission akkreditierte Statistikerin, dass Frau Nathalie Unterleider für die vorgelegte Promotionsarbeit mit dem Titel **Gegenüberstellung der Sicherheitsprofile einer strikten versus gelockerten Eliminationsdiät bei Kindern und Jugendlichen mit einer klinisch relevanten Erdnuss- und/oder Schalenfruchtallergie** eine statistische Beratung an unserem Institut in Anspruch genommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 12.07.2022
- Termin 2: 01.09.2022
- Termin 3: 15.09.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Patientenmenge festlegen
- Gruppierung von inhaltlich ähnlichen Zielen, für klarer getrennte Endpunkte
- Abbildungen gemäß Guidelines erstellen
- Tabellen aussagekräftig, mit den wesentlichen Ergebnissen, gestalten
- P-Werte sollten explorativ interpretiert werden, ohne Signifikanzniveau
- Tabelle zu Faktoren im Zusammenhang mit adverse events auf Basis von Kindern anstelle von Ereignissen erstellen

Unterschrift

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin, der Humboldt-Universität zu Berlin und des
Berliner Instituts für Gesundheitsforschung
Besucheradresse: Luisenstr. 57, 10117 Berlin, Tel.: +49(0)30/450-529002
CharitéCentrum 1 für Human- und Gesundheitswissenschaften