

Abkürzungen

KM	Kuhmilch
KMA	Kuhmilchallergie
HE	Hühnereiweiß
DBPCFC	Double-blind, placebo-controlled food challenge
IgE	Immunglobulin E
SCORAD	Score of atopic dermatitis
sIgE	spezifisches Immunglobulin E
ED	Erhaltungsdosis
IP	Induktionsphase
HP	Hauptphase
SIT	spezifische Immuntherapie
SCIT	subkutane Immuntherapie
SLIT	sublinguale Immuntherapie
SOTI	spezifische orale Toleranzinduktion

**Für
Juliane
Sebastian Maria
Justus Christian**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Begriffsdefinitionen.....	4
1.2 Epidemiologie und Prognose	6
1.3 Allergene	6
1.4 Klinik.....	8
1.5 Ätiologie und Immunmechanismen	10
1.6 Fragestellung der Arbeit	14
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Patientenrekrutierung	15
2.1.1 Einschluss-/Ausschlusskriterien	16
2.1.2 Doppel-blind, Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokationen (DBPCFC).....	17
2.1.3 Laborbestimmungen	18
2.2 Studiendesign	19
2.3 Klinische Reaktionsmuster der Patienten.....	24
2.3.1 SOTI – Gruppe (Behandlungsgruppe)	24
2.3.2 Eliminationsgruppe (Kontrollgruppe).....	26
2.4 Statistik.....	27
3 Ergebnisse	29
3.1 Gesamtergebnisse	29
3.1.1 Toleranzentwicklung im Verlauf von SOTI und der Eliminationsdiät ...	29
3.1.2 Gesamt Immunglobulin E und spezifisches Immunglobulin E im Verlauf von SOTI und Eliminationsdiät	31
3.2 Nebenwirkungen unter SOTI und Eliminationsdiät.....	35
3.3 Fallberichte.....	37
4 Diskussion.....	40
5 Zusammenfassung	52
6 Literaturverzeichnis	54
7 Danksagung	67
8 Lebenslauf.....	68
9 Erklärung.....	69

1 Einleitung

Nahrungsmittelallergien sind seit der Antike bekannt und beschrieben worden.

Hippokrates berichtete bereits um 370 v. Chr., dass dem Genuss von Kuhmilch bei einigen Menschen Magenschmerzen, Erbrechen oder Urtikaria folgten ¹. Auch wenn Unverträglichkeitsreaktionen und Allergien auf Nahrungsmittel und Nahrungsmittelzusatzstoffe entgegen den Vorstellungen in den Medien, von Laien, Patienten und Patienteneltern weniger häufig vorkommen als vermutet ², machen sie gegenwärtig in der pädiatrischen Allergologie einen wichtigen, häufig nachgefragten und wachsenden Teil der täglichen klinischen Arbeit aus. In Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien in den Industrieländern zunimmt ³.

1.1 Begriffsdefinitionen

Grundsätzlich müssen unerwünschte Reaktionen auf Nahrungsmittel differenziert werden in Nahrungsmittelallergien und nicht allergische Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Innerhalb der letztgenannten Gruppe sollten toxische Reaktionen, die dosisabhängig bei allen Menschen auftreten, von nicht-toxischen Reaktionen abgegrenzt werden. Zu den durch Toxine ausgelösten Nahrungsmittelunverträglichkeiten gehören Lebensmittelvergiftungen, beispielsweise durch Fisch.

Die nicht-toxischen Reaktionen lassen sich weiter aufteilen in nicht immunologisch vermittelte Reaktionen wie zum Beispiel Enzymdefekte (Laktasemangel bei

Laktoseintoleranz) und pharmakologisch erklärbare Phänomene ausgelöst durch histaminhaltige Nahrungsmittel wie Käse und Wein.

Als eigentliche Nahrungsmittelallergien definiert man ein immunologisch vermitteltes Krankheitsgeschehen, das man weiter differenzieren kann in eine IgE-vermittelte Sofortreaktion (Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell) und eine nicht IgE-vermittelte verzögerte oder Spätreaktion, bei der auch andere Mechanismen wie Immunkomplexe (Typ-III-Reaktion) oder zellvermittelte Hypersensitivitätsreaktionen (Typ-IV-Reaktion) relevant sein können. (s. a. Abbildung 1) ^{4, 5, 6, 7}.

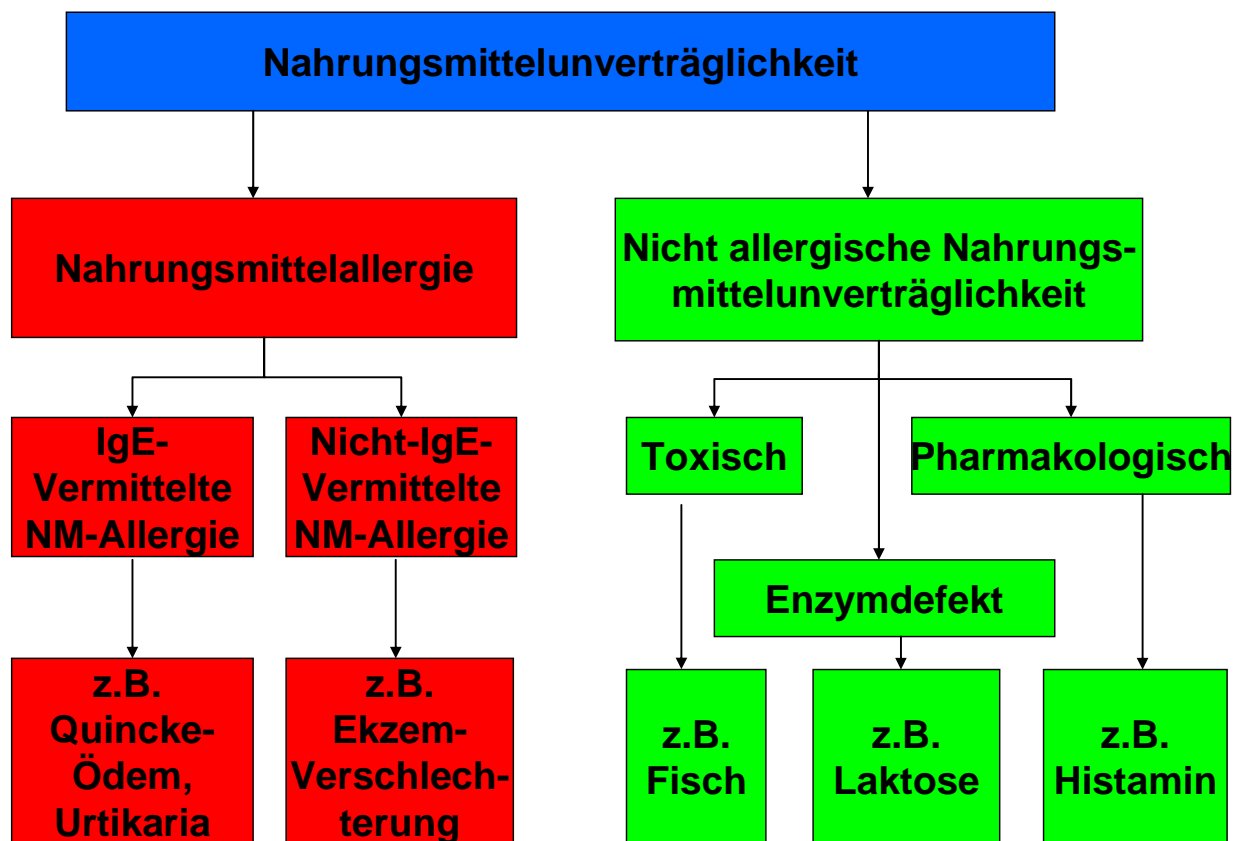


Abb.1: Einteilung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten (nach Johansson SGO et al. ⁶).

1.2 Epidemiologie und Prognose

Die Angaben über die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter in der Literatur reichen von 2% bis 6%. Für die Kuhmilchallergie (KMA) werden Prävalenzen von 2,5 – 7,5% und bis zu 10% angegeben^{8,9}. In einer Studie zur Prävalenz von Nahrungsmittelunverträglichkeiten in Deutschland ergab sich für den IgE-medierten Typ der KMA eine mittels Goldstandard, der doppel-blinden, Plazebo-kontrollierten, Nahrungsmittel-Provokation (DBPCFC) - nachgewiesene Prävalenz von 4,5%¹⁰. Für Hühnereiweißallergie sind Prävalenzen zwischen 2 und 6 % im Alter zwischen 2 bis 5 Jahren evaluiert worden^{11,12}.

Die Prognose der frühkindlich manifest gewordenen Nahrungsmittelallergien (z. B. gegen Kuhmilch und Hühnerei) ist generell gut: Die meisten Kinder werden innerhalb weniger Jahre klinisch tolerant, z. B. ca. 80% der Kinder mit Soforttyp-Symptomen einer Kuhmilchallergie bis zum Schulalter^{13,14}.

1.3 Allergene

Die Liste der häufigsten Nahrungsmittel, die im Kindesalter allergische Symptome auslösen, werden von Kuhmilch und Hühnerei angeführt und von Erdnüssen, Nüssen, Soja, Weizen und Fisch fortgesetzt. Diese Nahrungsmittel sind bereits für 80% – 90% aller Nahrungsmittelallergien im Kindesalter verantwortlich zu machen (s. Tabelle 1)¹⁵.

Tabelle 1: Liste der häufigsten Nahrungsmittel, die im Kindesalter allergische Symptome auslösen

1. Kuhmilch
2. Hühnerei
3. Erdnüsse
4. Nüsse
5. Soja
6. Weizen
7. Fisch

Kuhmilchallergene

Kuhmilchallergene sind Proteine, welche 3,6% der Kuhmilch ausmachen, die sich in eine Casein- und Molkefraktion unterteilen lassen. Dabei wird dem β -Lactoglobulin aus der Molkefraktion die höchste Allergenität zugeschrieben ¹⁶.

Hühnereiallergene

Hühnereiproteine finden sich in der Eiklar- und Eigelbfraktion. Ovalbumin, Ovomukoid und Ovotransferrin aus dem Eiklar sind als Hauptallergene identifiziert ¹⁷.

1.4 Klinik

Nahrungsmittelallergien können in ihrem Schweregrad äußerst variabel verlaufen: von lokalen Symptomen über milde Allgemeinreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock mit seltenem tödlichen Ausgang. Die klinischen Symptome (s. Tabelle 2) einer Nahrungsmittelallergie äußern sich verschiedenartig; in erster Linie an der Haut, seltener am Gastrointestinaltrakt oder Respirationstrakt.

Klinische Symptome treten als IgE-vermittelte Frühreaktionen durch Nahrungsmittelallergien gewöhnlich innerhalb von Minuten bis zu 2 Stunden auf. Reaktionen die mehr als 2 Stunden nach Verabreichung der höchsten Allergendosis auftreten, werden als Spätreaktionen bezeichnet. Letztere werden fast ausschließlich als Ekzemverschlechterung beobachtet. Die Häufigkeit einer klinisch manifesten Nahrungsmittelallergie bei Kindern mit atopischer Dermatitis wird in der Literatur mit ca. 33% angegeben ¹⁸.

Tabelle 2: Durch Nahrungsmittel hervorgerufene Symptome

Haut: <ul style="list-style-type: none">• Urtikaria, Exanthem• Quincke-Ödem• Ekzemverschlechterung• Pruritus• Flush	Gastrointestinaltrakt: <ul style="list-style-type: none">• Übelkeit, Erbrechen• Durchfall• Obstipation, Meteorismus• Leibschmerzen• Gewichtsverlust, Dystrophie
Respirationstrakt: <ul style="list-style-type: none">• Bronchiale Obstruktion• Rhinokonjunktivitis• Larynxödem, Stridor• Husten	Verschiedene: <ul style="list-style-type: none">• Müdigkeit, Abgeschlagenheit• Unruhe, Irritabilität• Kopfschmerzen (Migräne)• Anaphylaxie

Manifestationen einer Nahrungsmittelallergie können an der Haut mit Urtikaria, Erythem, Juckreiz und Ekzemverschlechterungen, an den Schleimhäuten des Respirationstraktes mit bronchialer Obstruktion, Larynxödem und als allergische Rhinokonjunktivitis auftreten. Die Symptome am Magen-Darm-Trakt reichen von oraler und perioraler Schwellung, Durchfällen, Erbrechen, Nahrungsverweigerung, bis zu Gedeihstörungen.

Von den eigenständigen Nahrungsmittelallergien zu unterscheiden sind allergische Symptome im Rahmen eines saisonalen Heuschnupfens als kreuzreagierende, pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien (z.B. als orales Allergiesyndrom (OAS) bei Baumpollen und Kern-/Steinobst). Die Symptome treten dabei überwiegend lokal im

Mund- und Rachenraum auf und äußern sich in erster Linie durch Schwellung und Juckreiz.

1.5 Ätiologie und Immunmechanismen

Vorraussetzung für eine Nahrungsmittelallergie ist die Sensibilisierung des Organismus infolge Überwindung des gastrointestinalen Mukosaepithels durch ein immunogenes Protein. Für den transepithelialen Transport von Proteinen, der sowohl zur (erwünschten) oralen Toleranzentwicklung als auch zur (unerwünschten) Sensibilisierung und damit Allergieentstehung führen kann, sind die folgenden beiden grundlegenden Mechanismen beschrieben worden:

- I. Die Endozytose, d. h. der transzelluläre Transport des Antigens durch die Epithelzelle der Darmmukosa, ist Interferon- γ -vermittelt ¹⁹ und führt zu einer effektiven Präsentation des Nahrungsantigens. In deren Folge entsteht normalerweise eine orale Toleranz, es kommt nicht zu einer inadäquaten Immunreaktion im Sinne einer allergischen Entzündung ²⁰.
- II. Über Tight Junctions können immunogene Proteine die Mukosabarriere parazellulär überwinden. Die parazellulären Poren sind variabel, werden allerdings in engen Grenzen durch komplexe intra- und transzelluläre Proteine reguliert, die eng mit dem aus Aktin bestehenden Zytoskelett jeder Zelle innerhalb der Epithelschicht in Verbindung stehen ²¹.

Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Entstehung einer Sensibilisierung sowie symptomatischen Nahrungsmittelallergie Folge eines

irregulären Transports eines immunogenen Proteins durch die Mukosabarriere ist, bei der eine effektive (Toleranz-erzeugende (?)) Antigenpräsentation ausbleibt.

Der intestinalen Mikroflora wird eine Schlüsselrolle bei der mukosalen und systemischen Immunregulation des Gastrointestinaltraktes und der Entwicklung einer oralen Toleranz zugemessen. Im Kontext mit der Hygienehypothese wird davon ausgegangen, dass infolge übersteigerter Hygienemaßnahmen es zu einem Mangel an Bakterien bzw. Bakterienprodukten kommt und damit zu einer unzureichenden Antigenexposition. Dies führt zu einer reduzierten Aktivierung und Stimulation des mukosaassoziierten Immunsystems des Gastrointestinaltraktes²². Im weiteren Gefolge bleibt die überwiegende Differenzierung in Th1-Lymphozyten zugunsten einer Th2-Zell-Differenzierung, die die für allergische Entzündungen in großer Menge notwendigen inflammatorischen Zytokine produzieren, aus.

Hierbei scheint es nicht nur auf die Qualität und Quantität bakterieller Antigene anzukommen, sondern auch auf den Zeitpunkt der Antigenexposition. Daher sind bei der Pathogenese allergischer Reaktionen Schwangerschaft, Geburt sowie die Neonatal- und frühe Säuglingsperiode von besonderer Bedeutung:

- In der Schwangerschaft kommt es zum Schutz des Fetus zu einem Shift des Zytokinprofils von einer zellvermittelten (Th1-Typ) zu einer humoralen Immunität vom Th2-Typ²³. Die normale fetale Immunantwort scheint daher Th2-prädominant zu sein, wahrscheinlich infolge einer IL4-Produktion durch Amnion und Plazenta²⁴.

- Eine sehr frühe postnatale Exposition mit bakteriellen Antigenen ist daher eine wahrscheinliche Voraussetzung für die Suppression der Th2-Prädominanz und damit der Genese IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien.

Eine wichtige Quelle der postnatalen Antigenstimulation sind Bakterien, die unmittelbar nach der Geburt den Gastrointestinaltrakt des Neugeborenen besiedeln. Die primär (und protrahiert) kolonisierenden Bakterienspezies entscheiden offensichtlich darüber, ob es zu einer funktionstüchtigen und vor pathogenen Keimen schützenden Schleimhautbarriere im Darm und zu einer adäquaten Immunreaktion kommt oder aber zu einem erhöhten Krankheitsrisiko ²⁵.

Darüber hinaus sind in Tiermodellen und in In-vitro-Versuchen weitere Erkenntnisse zu den möglichen immunologischen Mechanismen einer gestörten oralen Toleranz gewonnen worden. Tierexperimente zeigen zwei mögliche Mechanismen:

- Induktion einer Anergie, Deletion oder aktive Suppression verantwortlicher Zellen oder
- Aktivierung regulatorischer Zellen oder Mediatoren, die zu einer Inaktivierung der ursprünglichen allergischen Antwort führen ²⁶.

In einer Studie an Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Induktion einer Lymphozytenanergie oder die aktive Sekretion suppressorischer Zellen jeweils durch das Fütterungsregime mit einer hoch dosierten oder wiederholten, niedrigen Gaben des Allergens determiniert werden ²⁷. In einer weiteren tierexperimentellen Studie konnte nachgewiesen werden, dass hohe Dosen Erdnussprotein eine T-Zell-Suppression induzieren, hingegen niedrige Dosierungen zu einer potenziellen

Verstärkung der Sensibilisierung mit hohen IL4- und IgE-Spiegeln führen²⁸.

Diskutiert werden einerseits eine Suppression sowohl der Th1- als auch der Th2-betonten Immunantwort wie im Tierexperiment nachgewiesen²⁹ und andererseits Mechanismen, die wie in der spezifischen Immuntherapie eine Hemmung der Th2-betonten Immunantwort durch vermehrte Ausschüttung immuninhibitorischer Zytokine aus regulatorischen Th1-Zellen postulieren³⁰.

Untersuchungen am Menschen zeigen, dass es während der oralen Hyposensibilisierung zu einem Abfall des spezifischen IgE- und zu einem gleichzeitigen Anstieg des IgG4-Spiegels über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten kam³¹. Karlsson et al. verglichen T-Zell-Antworten bei Kindern mit noch aktiver Kuhmilchallergie und kuhmilchtoleranten Kindern. Die orale Toleranz scheint demnach mit dem Auftreten CD4+CD25+-regulatorischen Zellen und dadurch induzierten T-Zell-Suppressionen zusammen zuhängen³².

In dieses komplexe immunologische Geschehen greift die spezifische Immuntherapie (SIT) ein. Neben der Allergenmeidung ist die SIT die einzige kausale Therapieoption in der Behandlung allergischer Erkrankungen. Derzeit stehen unter dem Gesichtspunkt der Applikation zwei Hauptformen für eine spezifische Hyposensibilisierung zur Verfügung: die subkutane Immuntherapie (SCIT) und, als lokale Anwendungsform, die sublinguale Immuntherapie (SLIT). Eine Sonderform der oralen Immuntherapie stellt die **Spezifische orale Toleranzinduktion (SOTI)** bei Nahrungsmittelallergien dar³³.

1.6 Fragestellung der Arbeit

Bei nachgewiesenen symptomatischen Nahrungsmittelallergien wurde bisher ein überwiegend an Symptomen orientierter Therapieansatz praktiziert und zwar durch eine strikte Nahrungsmittelkarenz und ggf. geeigneter Ersatznahrung.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob ein kausaler Therapieansatz durch eine spezifische orale Toleranz-Induktion (SOTI) eine praktikable Therapieoption darstellt.

Die Untersuchungen wurden am Beispiel milcheiweiß- und hühnereiweißallergischen Kindern durchgeführt.

2 Material und Methoden

Es wurden Kinder mit Nahrungsmittelallergien auf Kuhmilcheiweiß oder Hühnereiweiß nach positiver oraler Provokationstestung in die Studie aufgenommen und durch Randomisierung in eine Karenzgruppe (= Kontrollgruppe) und eine SOTI-Gruppe (=Behandlungsgruppe) aufgeteilt und diese im Hinblick auf die Wirksamkeit der oralen Toleranzentwicklung versus Effekt der Karenz miteinander verglichen.

Das Prinzip von SOTI besteht darin, dass der Patient täglich das auslösende Nahrungsmittel in Nativform erhält. Begonnen wird mit sehr kleinen Dosierungen, die je nach Verträglichkeit schrittweise bis zu einer gewählten Maximaldosis gesteigert werden. Diese entspricht in der Regel dem Äquivalent einer durchschnittlichen Tagesdosis des jeweiligen Nahrungsmittels. Anschließend wird regelmäßig die Erhaltungsdosis verabreicht^{34, 35, 36}.

2.1 Patientenrekrutierung

Es wurden Patienten aus den stationären und ambulanten Versorgungsstrukturen der Charité in Berlin – Klinik für Pädiatrie, Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie und dem Kinderhospital Osnabrück – Pädiatrische Abteilung, Schwerpunkt Pneumologie und Allergologie rekrutiert. Alle Patienten bzw. die Patienteneltern wurden mittels eines ausführlichen Anamnesefragebogens auf ihre Einschlusskriterien zum Studiendesign befragt. Die Studie wurde durch das Ethik-Komitee der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

In einem persönlichen Gespräch durch einen/einer Facharzt/Fachärztin für Kinderheilkunde mit Zusatzbezeichnung Allergologie wurden die Patienteltern über Inhalt und Umfang sowie Risiken der Studie ausführlich aufgeklärt und auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen. Das Einverständnis wurde schriftlich dokumentiert. Die Patienten wurden streng nach einer Randomisierungsliste – für Hühnereiweiß und Milcheiweiß jeweils mit getrennten Listen – in die verschiedenen Gruppen gelost. Da die Teilnehmer der Studie Patienten mit nachgewiesener Nahrungsmittelallergie waren, wurde bei allen Studienteilnehmern eine entsprechende Diätberatung durch eine Ernährungsfachkraft durchgeführt und Informationsmaterial ausgehändigt.

Für den Fall unerwünschter Nebenwirkungen bzw. unbeabsichtigter Aufnahme von Allergie auslösenden Lebensmitteln, wurde ein Notfallplan besprochen und ausgehändigt. Ebenso wurden Medikamente ausgehändigt (z. B. 100 mg Prednisolon Suppositorium und Cetirizin Tropfen).

2.1.1 Einschluss-/Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium wurde ein Alter zwischen 6 Monaten und 16 Jahren festgelegt. Die Nahrungsmittelallergie gegen KM oder Hühnerei musste durch eine DBPCFC nachgewiesen worden sein, die nicht älter als 6 Monate zurückliegen durfte. Darüber hinaus wurde das spezifische Immunglobulin E von mindestens > 0.7 kU/l (= CAP-Klasse 2) gefordert. Die Diagnostik wurde durch Hauttestungen (Prick- und Atopy-Patchtest) ergänzt. Das klinische Beschwerdebild konnte neben einer

atopischen Dermatitis auch aus urtikariellen, gastrointestinalen und respiratorischen Beschwerdemustern oder deren Kombinationen bestehen.

Als Ausschlusskriterien wurden ein schweres atopisches Ekzem mit einem SCORAD oberhalb von 75 Punkten, die regelmäßige Gabe systemischer Kortikosteroide und die vorherige orale Hyposensibilisierungsbehandlung beziehungsweise jede andere Form einer Hyposensibilisierungsbehandlung festgelegt.

2.1.2 Doppel-blind, Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokationen (DBPCFC)

Bei der Diagnostik der Nahrungsmittelallergien gibt es keinen einzelnen beweisenden Parameter³⁷. Spezifisches IgE, Haut-Prick-Test, Atopy-Patch-Test und anamnestische Angaben korrelieren häufig nicht mit der klinischen Relevanz^{38,39}. Daher hat sich als „Goldstandard“ der Nahrungsmittelallergiediagnostik die doppel-blind, Plazebo-kontrolliert durchgeführte orale Nahrungsmittelprovokationen (DBPCFC) durchgesetzt^{40,41,42,43,44,45}. Mit diesem Testverfahren kann – unabhängig von subjektiven Faktoren – die klinische Aktualität von vorhandenen Sensibilisierungen oder vermeintlich beobachteten Symptomen gesichert werden. Sie wurde daher auch für die vorliegende Arbeit als Testverfahren ausgewählt.

Die Patienten erhielten Plazebo oder Verum an zwei verschiedenen Tagen mit einem Mindestabstand von zwei Tagen, um eventuell auftretende verzögerte Reaktionen sicher zu identifizieren. Die Präparationen wurden durch Ernährungsfachkräfte aufbereitet, die auch die Randomisierung sicherstellten. Die Provokation erfolgte in

maximal 7 Schritten in jeweils 30 Minuten Abstand bis zur einer Maximaldosis von 3300 mg Kuhmilchprotein (Frischmilch, pasteurisiert, 3,5% Fett, Kuhmilchprotein 3,3 g/100 ml) oder 4600 mg Hühnereieiweiß (Rohei, Berlin bzw. lyophilisiertes Hühnereipulver, Osnabrück). Die kumulative Gesamtdosis betrug während der DBPCFC für Kuhmilcheiweiß 4770 mg und für Hühnereieiweiß 6200 mg, sofern es zu keinen Allergiereaktionen kam. Die Plazebopräparationen basierten auf Neocate® (SHS, Liverpool, UK) oder Sinlac® (Nestlé, Germany, Frankfurt).

Die Provokation wurde abgebrochen, wenn es zu klinischen Symptomen kam (= positive Provokation) oder aber wenn die Maximaldosis ohne klinische Symptome erreicht wurde (= negative Provokation). Während der Provokation wurden Symptome durch einen pädiatrischen Allergologen beurteilt und dokumentiert. Als objektiv positive Reaktionen wurden Urtikaria, Ekzemverschlechterung (gemessen an einer SCORAD-Zunahme von mindestens 10 Punkten), Angioödem, bronchiale Obstruktion, allergische Rhinitis oder Konjunktivitis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Anaphylaxie gewertet und dokumentiert.

2.1.3 Laborbestimmungen

Bei allen Patienten wurden Blutproben zu Beginn der Studie und vor der Re-Provokation bzw. zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung gezogen mit Bestimmung der gesamten Immunglobuline der Klasse E und der spezifischen Immunglobuline E für Kuhmilcheiweiße und Hühnereieiweiße. Eingesetzt wurde dabei das Phadia CAP-System FEIA® (Phadia-Diagnostics, Uppsala, Schweden). Die

untere Bestimmungsgrenze des CAP-Systems liegt bei 0,35 kU/l; in Fällen mit mehr als 100 kU/l wurde das Serum 1:10 verdünnt und erneut gemessen. Sämtliche Laborbestimmungen wurden durch das Allergielabor der Kinderklinik Charité durchgeführt.

2.2 Studiendesign

Die Patienten wurden durch Randomisierung in 4 Gruppen unterteilt: Die Kuhmilchallergiepatienten in jeweils eine Behandlungs- und Kontrollgruppe und die Hühnereiallergiepatienten ebenfalls in eine Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Es konnten 47 Kinder mit IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien für Milcheiweiß und Hühnerei mittels DBPCFC in die Studie eingeschlossen werden; 27 Patienten wurden in Berlin, 18 Patienten in Osnabrück rekrutiert. Zwei Patienten wurden zu „drop-outs“: Ein Patient der Kuhmilchallergiegruppe setzte sein Protokoll im Verlauf nicht fort; ein Kind in der Hühnereiallergiegruppe startete die SOTI nicht. Insgesamt wurden 45 Kinder während der gesamten Studiendauer betreut; 29 Jungen, 16 Mädchen mit einem Medianalter von 2.5 Jahren (0.6 bis 12.5 Jahren). 60 % (27/45) dieser Kinder hatten eine milde bis mäßige atopische Dermatitis. Die übrigen Eingangsbeschwerden verteilten sich auf das orale Allergiesyndrom (OAS) und gastrointestinale Beschwerden.

Nach der Randomisierung in die SOTI (= Behandlungsgruppe) oder in die Eliminationsdiätgruppe (= Kontrollgruppe) erstreckte sich der Beobachtungszeitraum für die unterschiedlichen Therapiestrategien über einen Zeitraum von 18 – 24

Monate. In diesem Zeitraum wurden sämtliche nahrungsmittelinduzierten Ereignisse, d. h. solche im Rahmen der SOTI ebenso wie jene, die durch eine versehentliche Allergenaufnahme bedingt waren, dokumentiert. Danach erfolgte eine erneute DBPCFC für alle Kinder. Kinder der SOTI-Gruppe wurden zwei Monate vor der erneuten Provokation wieder zu einer strikten Karenz des untersuchten Nahrungsmittels aufgefordert, um die Frage der Persistenz einer induzierten oralen Nahrungsmitteltoleranz zu untersuchen.

Für die Induktionsphase wurde den Eltern ein detaillierter Plan zur Steigerung der täglich angebotenen Nahrungsmittelmenge ausgehändigt (siehe Tabelle 3 und 4, n. Wüthrich, modifiziert von Szczepanski (nicht publiziert)). Über jeweils 67 Tage wurde die Menge beginnend mit einem Äquivalent von 0,02 mg Kuhmilcheiweiß bzw. 0,006 mg Hühnereiweiß auf 8250 mg Kuhmilcheiweiß (= 250 ml Kuhmilch) bzw. 2800 mg Hühnereiweiß (= etwa ½ Vollei) gesteigert. Danach folgte eine Erhaltungsphase mit einer täglichen Minimalmenge für Kuhmilcheiweiß von 3300 mg Kuhmilcheiweiß (=100 ml Kuhmilch) bzw. 1600 mg Hühnereiweiß (= etwa ¼ Vollei).

In Fällen von Nebenwirkungen wurde die Aufdosierung mit dem Allergen gestoppt, ggf. mit geringerer Menge erneut aufgebaut, gegebenenfalls auch mit Zwischenschritten verlangsamt, wodurch sich die anschließende Erhaltungsphase entsprechend verkürzte. Die Gabe sollte immer vor einer Mahlzeit mit einem Mindestabstand zur nächsten Mahlzeit von 2 Stunden erfolgen und so, dass eine mindest 2-stündige Beobachtung gewährleistet war. Die Gabe erfolgte immer zur selben Tageszeit.

Zur Dokumentation der Aufbauphase in der SOTI-Gruppe und in der Kontrollgruppe wurde allen Patienten ein Tagesprotokoll ausgehändigt, in denen der Fortgang der Nahrungsmittelmenge, aber auch Nebenwirkungen oder besondere Ereignisse (versehentliche Aufnahme von Milch- oder Eiprodukten, Krankheiten etc.) dokumentiert wurden.

Regelmäßige telefonische Interviews begleiteten die Studienteilnehmer, ebenso konnte über eine Telefon-Hotline bei Problemen ein(e) Allergologe/in erreicht werden. Die Studienteilnehmer wurden mindestens einmal monatlich interviewt, wobei jeweils nach dem Fortschritt der SOTI gefragt wurde bzw. nach unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit (versehentlicher) Allergenaufnahme.

ff. Seiten Tabelle 3 und 4: Dosierschema für Milch und Ei (nach Wüthrich, modifiziert von Szczepanski)

Tabelle 3: Schema für die SOTI- Induktionphase mit Kuhmilch

Konzentration: Milch : Wasser	Tag	Menge	KM Protein (mg)	Konzentration: Milch : Wasser	Tag	Menge	KM Protein (mg)	Konzentration: Milch : Wasser	Tag	Menge	KM Protein (mg)
1 ml + 99 ml	1	1 Trpf.	0,02	Milch nativ	22	3 Trpf.	5,0	Milch nativ	45	18 ml	594
	2	2 Trpf.	0,03		23	4 Trpf.	6,6		46	19 ml	627
	3	3 Trpf.	0,05		24	5 Trpf.	8,3		47	20 ml	660
	4	4 Trpf.	0,07		25	6 Trpf.	10,0		48	22,5 ml	743
	5	5 Trpf.	0,08		26	7 Trpf.	11,5		49	25 ml	825
	6	6 Trpf.	0,10		27	8 Trpf.	13,2		50	27,5 ml	908
	7	7 Trpf.	0,12		28	10 Trpf.	16,5		51	30 ml	990
	8	8 Trpf.	0,13		29	14 Trpf.	23,1		52	35 ml	1155
	9	9 Trpf.	0,15		30	20 Trpf.	33		53	40 ml	1320
	10	10 Trpf.	0,17		31	2,5 ml	83		54	50 ml	1650
	11	14 Trpf.	0,23		32	2,75 ml	91		55	65 ml	2145
	12	20 Trpf.	0,33		33	3 ml	99		56	85 ml	2805
1 ml + 9 ml				34	3,5 ml	116	57	105 ml	3465		
	13	3 Trpf.	0,50	35	4 ml	132	58	125 ml	4125		
	14	4 Trpf.	0,66	36	5 ml	165	59	140 ml	4620		
	15	5 Trpf.	0,83	37	6 ml	198	60	150 ml	4950		
	16	6 Trpf.	1,0	38	8 ml	264	61	160 ml	5280		
	17	7 Trpf.	1,2	39	12,5 ml	413	62	170 ml	5610		
	18	8 Trpf.	1,3	40	13 ml	429	63	180 ml	5940		
	19	10 Trpf.	1,7	41	14 ml	462	64	190 ml	6270		
	20	14 Trpf.	2,3	42	15ml	495	65	210 ml	6930		
	21	20 Trpf.	3,3	43	16 ml	528	66	225 ml	7425		
				44	17 ml	561	67	250 ml	8250		

Tabelle 4: Schema für die SOTI- Induktionsphase mit lyophilisierten Hühnereipulver

Tag	Konzentration (mg/ml)	HE-Pulver (mg)	H ₂ O (ml)	Menge	HE-Protein (mg)	Tag	Konzentration (mg/ml)	HE-Pulver (mg)	H ₂ O (ml)	Menge	HE-Protein (mg)
1	0,05	5	100	3 Trpf.	0,006	35	4	200	50	15 ml	48
2	0,05	5	100	4 Trpf.	0,008	36	4	200	50	17,5 ml	56
3	0,05	5	100	6 Trpf.	0,012	37	10	500	50	8,5 ml	68
4	0,05	5	100	10 Trpf.	0,020	38	10	500	50	12 ml	96
5	0,05	5	100	12 Trpf.	0,024	39	10	500	50	17,5 ml	140
6	0,05	5	100	14 Trpf.	0,028	40	10	500	50	18,5 ml	148
7	0,05	5	100	16 Trpf.	0,032	41	10	500	50	19,5 ml	156
8	0,05	5	100	19 Trpf.	0,038	42	10	500	50	20,5 ml	164
9	0,2	10	50	5 Trpf.	0,040	43	10	500	50	22 ml	176
10	0,2	10	50	7 Trpf.	0,056	44	10	500	50	23,5 ml	188
11	0,2	10	50	9 Trpf.	0,072	45	10	500	50	25 ml	200
12	0,4	20	50	7 Trpf.	0,112	46	20	1000	50	13,5 ml	216
13	0,4	20	50	14 Trpf.	0,224	47	20	1000	50	14,5 ml	232
14	1	50	50	6 Trpf.	0,24	48	20	1000	50	16 ml	256
15	1	50	50	7 Trpf.	0,28	49	20	1000	50	17,5 ml	280
16	1	50	50	8 Trpf.	0,32	50	20	1000	50	19,5 ml	312
17	1	50	50	9 Trpf.	0,36	51	20	1000	50	22 ml	352
18	1	50	50	11 Trpf.	0,44	52	20	1000	50	25 ml	400
19	0,5	50	100	1,75 ml	0,7	53	20	1000	50	30 ml	480
20	0,5	50	100	2,25 ml	0,9	54	20	1000	50	35 ml	560
21	0,5	50	100	3,5 ml	1,4	55	20	1000	50	45 ml	720
22	0,5	50	100	7 ml	2,8	56	40	2000	50	30 ml	960
23	0,5	50	100	8 ml	3,2	57	40	2000	50	44 ml	1408
24	0,5	50	100	9 ml	3,6	58	40	2000	50	46 ml	1472
25	0,5	50	100	10 ml	4,0	59	40	2000	50	48 ml	1536
26	0,5	50	100	11,5 ml	4,6	60	50	2500	50	41 ml	1640
27	0,5	50	100	14 ml	5,6	61	50	2500	50	44,5 ml	1780
28	1	100	100	8,5 ml	6,8	62	50	2500	50	46,5 ml	1860
29	1	100	100	12 ml	9,6	63	50	2500	50	50 ml	2000
30	1	100	100	17,5 ml	14,0	64	60	3000	50	45 ml	2160
31	4	200	50	8,5 ml	27,2	65	70	3500	50	42 ml	2352
32	4	200	50	10 ml	32,0	66	70	3500	50	46 ml	2576
33	4	200	50	11 ml	35,2	67	70	3500	50	50 ml	2800
34	4	200	50	12,5 ml	40,0						

2.3 Klinische Reaktionsmuster der Patienten

Die Patienten wurden in Abhängigkeiten von ihren Reaktionen auf Nahrungsexposition oder Nahrungskarenz in verschiedene Reaktionsmuster unterteilt.

2.3.1 SOTI – Gruppe (Behandlungsgruppe)

In der SOTI-Gruppe wurden insgesamt vier Reaktionsmuster definiert (s. Abb. 2).

- Reaktionsmuster I (Responder)

Unter Reaktionsmuster I wurden jene Kinder zusammengefasst, die nach der SOTI und der erneuten DBPCFC nach zweimonatiger Eliminationsdiät sich weiterhin tolerant gegenüber Milcheiweiß oder Hühnerei verhielten.

- Reaktionsmuster II (instabile Responder)

Unter Reaktionsmuster II fielen jene Kinder, die SOTI erfolgreich umsetzen konnten, aber nach erneuter Karenz bei Reexposition wieder allergische Symptome zeigten.

- Reaktionsmuster III (Teil-Responder)

Unter Reaktionsmuster III wurden die Kinder erfasst, die im Rahmen der SOTI die Maximaldosis nicht erreichten und ab einem individuellen Schwellenwert allergische Symptome entwickelten.

- Reaktionsmuster IV (Non-Responder)

Unter Reaktionsmuster IV wurden jene Kinder erfasst, die bereits in den ersten Schritten des SOTI-Protokolls rezidivierend allergische Symptome zeigten und praktisch nicht „aufgebaut“ werden konnten und letztlich als Karenz-Patienten weitergeführt wurden.

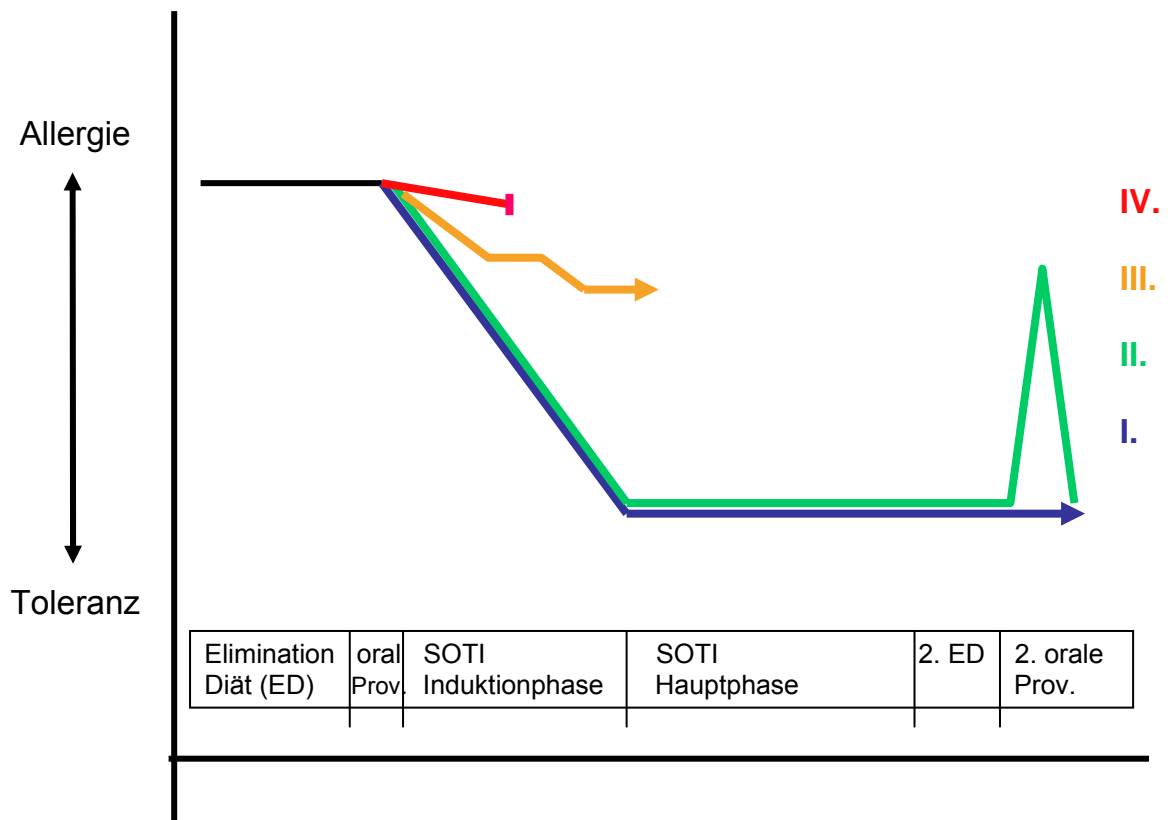


Abb. 2 Die verschiedenen Reaktionsmuster im Untersuchungsverlauf

- I = Reaktionsmuster I (Responder)
- II = Reaktionsmuster II (instabile Responder)
- III = Reaktionsmuster III (Teil-Responder)
- IV = Reaktionsmuster IV (Non-Responder)

2.3.2 Eliminationsgruppe (Kontrollgruppe)

- Eliminations-Responder

Kinder, die unter der Nahrungskarenz eine natürliche Toleranz entwickelten wurden als Eliminations-Responder erfasst. Diese reagierten auf die erneute DBPCFC mit keiner Reaktion.

- Eliminations-Non-Responder

Kinder die im Rahmen der erneuten DBPCFC nach Karenz weiterhin nichttolerant reagierten, wurden als Eliminations-Non-Responder erfasst.

2.4 Statistik

Zur deskriptiven als auch zur interferenzstatistischen Analyse wurde auf Mittelwert- bzw. Median- und Modalwertberchnungen sowie auf univariate Methoden zurückgegriffen. Für das hier vorliegende klassische Prä-Post-Design bietet sich zwar grundsätzlich ein multivariater Zugang an (2 x 2 Design); jedoch ist aufgrund der geringen Stichprobengröße sowie der sich daraus ergebenden niedrigen Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich existierenden Unterschied auch statistisch nachweisbar zu gestalten, ein Rückgriff auf getrennte Analysemethoden ratsam. Daher wird die Testung der Gruppenunterschiede unabhängig von der Messwiederholungsanalyse durchgeführt. Mögliche Interaktionseffekte werden durch Kontrastberechnungen kontrolliert.

Der Wilcoxon-Test wurde eingesetzt, um die Hypothese eines signifikanten Unterschieds von Gesamt IgE und spezifisches IgE (kU/l) zu Beginn der Hyposensibilisierung bzw. der Eliminationsdiät und nach der Intervention (SOTI oder Fortsetzung der Eliminationsdiät) zu testen. Dieser non-parametrische Test wurde dem t-Test für Intervallskalen vorgezogen, da die Verteilungsprüfung der Daten keine Annahme auf Normalverteilung zuließ. Die Symmetrie der Daten auf Basis einer stetig verteilten Zufallsvariable kann als gegeben angenommen werden. Aus den gleichen Gründen wurde der Mann-Whitney-Test genutzt, um auf Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu testen. Grundlegend war die Null-Hypothese, wonach die Wahrscheinlichkeit 50% beträgt, in der SOTI- Gruppe Gesamt Ig E bzw. Spezifische Ig E Werte zu finden, die kleiner sind als Werte in der Diät- Gruppe, d. h. es ist genauso wahrscheinlich, größere wie kleinere Werte zu finden. Folgerichtig kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz, um das Ausmaß der Toleranzentwicklung

zwischen der SOTI-Gruppe und der Eliminationsdiät-Gruppe miteinander zu vergleichen.

Statische Signifikanz wurde dann als gegeben angenommen, wenn die zweiseitig festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,05 ausfiel ($p < 0,05$).

Sämtliche Analysen wurden mit SPSS für Windows (Version 14.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtergebnisse

3.1.1 Toleranzentwicklung im Verlauf von SOTI und der Eliminationsdiät

Insgesamt wurden 45 Kinder fortlaufend beobachtet. Durch Randomisierung wurden 25 Patienten in die SOTI-Gruppe gelost; davon entfielen auf Kuhmilch 14 Patienten und auf Hühnerei 11 Patienten. Zwanzig Patienten wurden in die Eliminationsdiät-Gruppe gelost; davon entfielen auf Kuhmilch und Hühnerei jeweils 10 Patienten.

Tab. 5 Verteilung Studienteilnehmer SOTI-Gruppe und Kontrollgruppe

Studienteilnehmer	SOTI-Gruppe (n=25)	Kontrollgruppe (n=20)
Alter	2,3 (0,9 bis 12,5)	2,6 (0,6 bis 9,7)
♂ : ♀	16 : 9	13 : 7
Milcheiweiß	14	10
Hühnereiweiß	11	10
Spezifisches IgE (kU/l)		
Milcheiweiß	13,69	40,43
Hühnereiweiß	18,94	26,08
Gesamt IgE (kU/l)	673,99	930,07

Vierzehn von 25 Patienten erreichten das Ende der Induktionsphase in einem Intervall von 70 Tagen bis 12 Monate. Zwei weitere Patienten hatten eine extrem langsame Induktionsphase (28 und 46 Monate) aufgrund rezidivierender Infekte bzw.

aufgrund allergischer Rhinokonjunktivitiden während der Pollensaison. Bei neun Patienten konnte die Induktionsphase wegen wiederholt auftretender Nebenwirkungen nicht vervollständigt werden (Non-Responder).

Nach der Induktionsphase schloss sich die Hauptphase mit einem Intervall von 7 – 15 Monaten (Median 9 Monate) und wurde entsprechend der Dauer der Induktionsphase reduziert. Insgesamt wurde die orale Toleranz nach einem Median von 21 Monaten evaluiert (Minimum 11 Monate, Maximum 59 Monate).

Demgegenüber wurden die Kinder in der Eliminationsdiät-(Kontroll)-Gruppe nach einem Median von 21 Monaten (Minimum 12 Monate, Maximum 47 Monate) evaluiert.

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Reaktionsmuster zeigt sich, dass in der SOTI-Behandlungsgruppe 16 von 25 Kindern in der Lage waren, das Allergen in ihre Diät zu integrieren. Das entspricht einer Rate von 64%. Davon 9 Patienten mit einer anhaltenden Toleranz (Reaktionsmuster I) und sieben mit einer Teiltoleranz (Reaktionsmuster II u. III). Im Gegensatz dazu entwickelten sieben von 20 Patienten in der Eliminations-(Kontroll)-Gruppe eine natürliche Toleranz. Das entspricht einem Anteil von 35% (Signifikanz $p = 0,05$).

Tabelle 6: SOTI-Reaktionsmuster und Toleranzraten während SOTI oder Eliminationsdiät

SOTI-Gruppe [n = 25]		Kontroll-Gruppe [n = 20]		
Reaktionsmuster		N [%]	Ergebnis	N [%]
I	Responder (natürliche Toleranz oder SOTI?)	9 [36%]	Tolerant	7 [35%]
II	Responder (instabile Responder)	3 [12%]		
III	Teil-Responder (mit individuellen Schwellenwert)	4 [16%]		
IV	Non Responder	9 [36%]	Allergie	13 [65%]

3.1.2 Gesamt Immunglobulin E und spezifisches Immunglobulin E im Verlauf von SOTI und Eliminationsdiät

Das Gesamt-Immunglobulin E war zwischen den Patienten der SOTI-Gruppe und der Eliminationsdiät-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso wurden keine Unterschiede bei den spezifischen Immunglobulinen E (Kuhmilch und Hühnereiweiß) zwischen den randomisierten Patienten der SOTI- und Eliminationsdiätgruppe (s. Abb. 3) beobachtet.

Das spezifische IgE sank ($p > 0,05$) im Beobachtungsverlauf bei jenen Kindern, die eine natürliche Toleranz unter Eliminationsdiät entwickelten (s. Abb. 4a).

Unter dem Einfluss von SOTI entwickelten Kinder in der Responder und in den Teil-Responder-Gruppen (Reaktionsmuster I – III) eine annähernd gleiche Antwort ($p < 0,001$, s. Abb. 4b), während SOTI-Non-Responder unveränderte spezifische IgE-Spiegel zeigten.

Kinder der SOTI-Gruppe, die Responder (Reaktionsmuster I) waren, hatten niedrigere spezifische IgE-Werte als Non-Responder zu Beginn der Studie ($p < 0,05$).

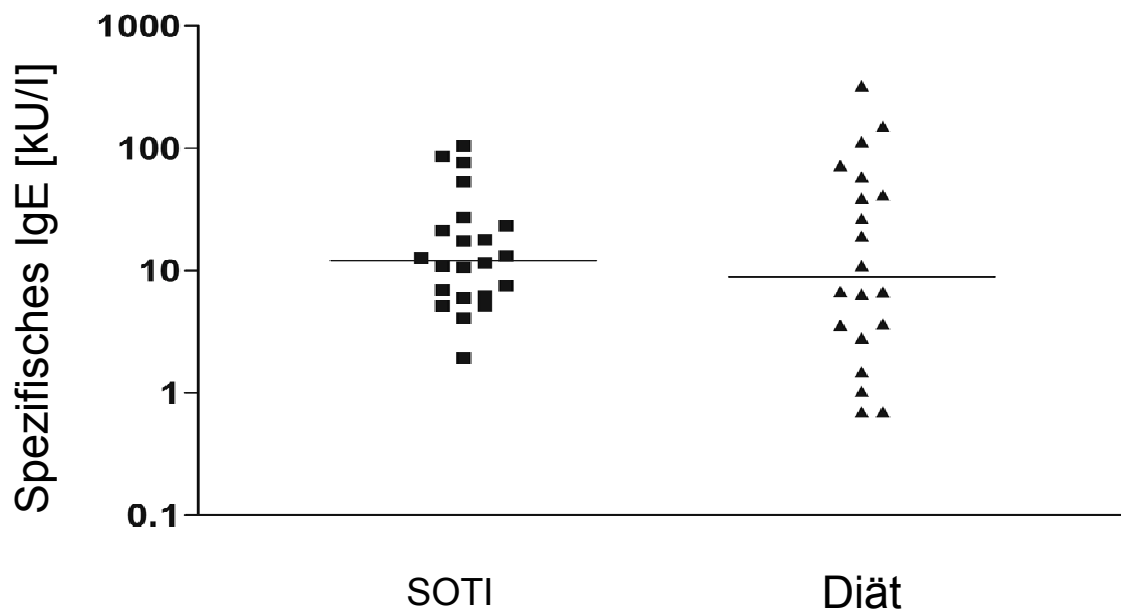


Abb. 3: Vergleich des spezifisches IgE zwischen SOTI-und Eliminationsdiätgruppe

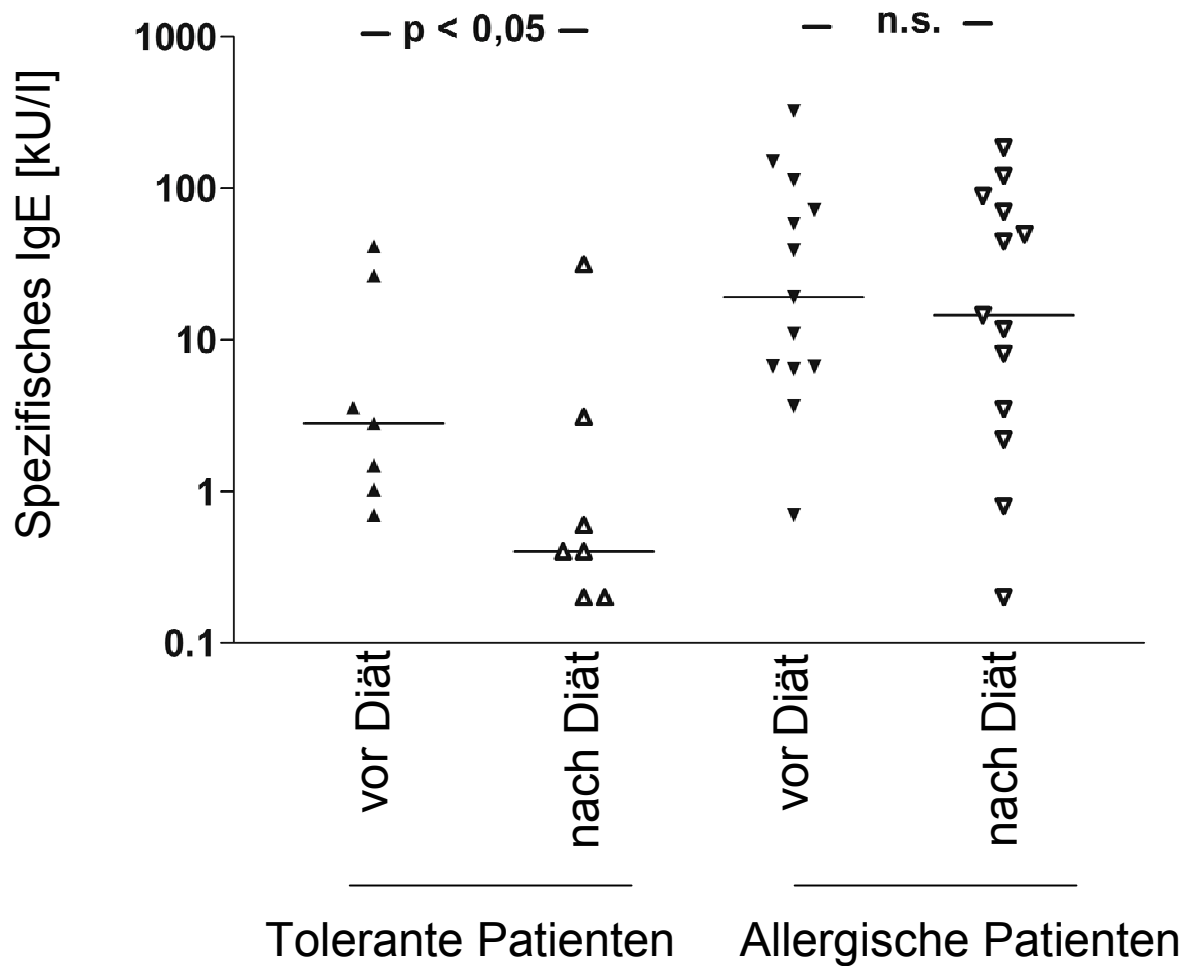


Abb. 4 a: Entwicklung des spezifischem IgE (Kuhmilch oder Hühnerei) zwischen toleranten und allergischen Patienten in der Diäteliminationsgruppe

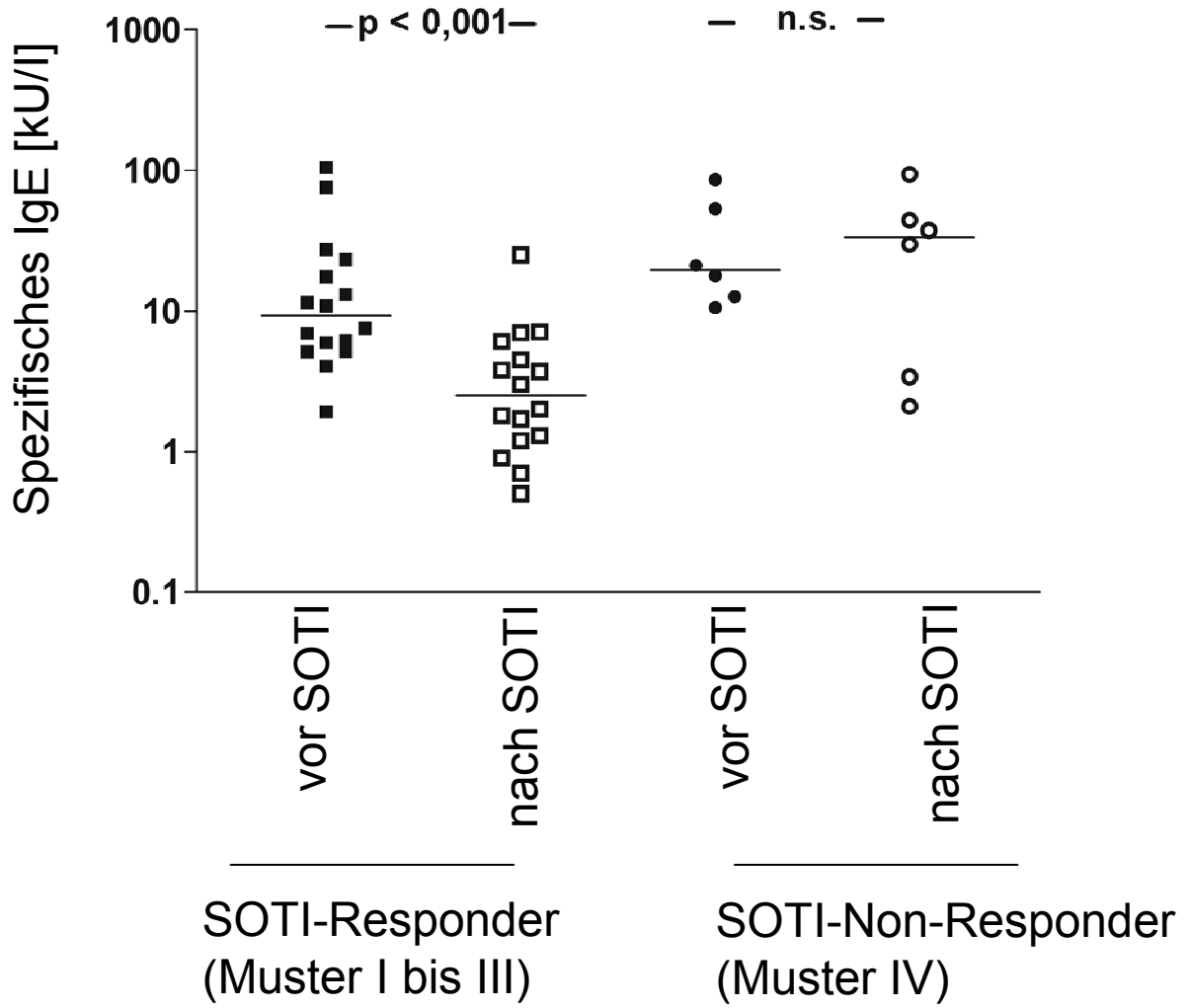


Abb. 4 b: Entwicklung des spezifischem IgE (Kuhmilch und Hühnerei) zwischen SOTI-Responder und SOTI Non-Responder

3.2 Nebenwirkungen unter SOTI und Eliminationsdiät

Alle Kinder der SOTI-Gruppe zeigten Nebenwirkungen unterschiedlichen Ausmaßes. 25 Kinder berichteten von Kribbeln im Mundbereich, Übelkeit oder Verschlechterung eines endogenen Ekzems auf. All diese Beschwerden konnten durch Gabe eines oralen Antihistaminikums gut kuptiert werden. In der SOTI-Gruppe kam es bei vier Kindern zu einer mäßigen Ausprägung von generalisierter Urtikaria, bronchialen Obstruktion oder Angioödem. Diese Beschwerden waren mit der Gabe von oralen Antihistaminika und Steroiden gut beherrschbar.

Zwölf der 25 Patienten hatten vorübergehend unterschwellige Dosen des Allergens erhalten aufgrund von Augmentationsfaktoren, d.h. die Aufdosierung wurde durch Reaktionsschwellen senkende Faktoren, wie Infektionen, Pollensasion oder versehentliche Allergenaufnahme gestört. Die vorübergehende Reduktion der Aufdosierung konnte spätere Reaktionen vermeiden helfen. Eine Übersicht der Nebenwirkungen und ihre Verteilung in der SOTI- bzw. Eliminationsdiät-Gruppe zeigt Tabelle 5.

Tabelle 7: Nebenwirkung während SOTI oder unter Eliminationsdiät

Reaktionen		SOTI (n = 25)	Eliminationsdiät (n = 20)
Keine Nebenwirkungen		0	14
Hautreaktionen	Ekzemexazerbation	13 ^{a, c}	2 ^b
	Urtikaria	11 ^a	3 ^b
	Angioödem	4 ^a	0
GI Symptome	Kribbeln im Mund	3 ^a	0
	Übelkeit	6 ^a	1 ^b
	Erbrechen	6 ^a	2 ^b
Atemwegs- symptome	Wheezing	2 ^{a, d}	0
	Rhinokonjunktivitis	2 ^a	0
Kardiovaskuläre Symptome		0	1 ^{b, e}

^a In allen Fällen ereignete sich die Reaktionen während der dreistündigen

Beobachtungsphase nach der bewussten Allergenaufnahme

^b Alle Reaktionen ereigneten sich nach einer versehentlichen Allergenaufnahme

^c In drei Fällen wurde SOTI aufgrund von Ekzemexazerbation beendet

^d Alle Kinder mit respiratorischen Problemen hatten ein bekanntes Asthma bronchiale

^e Kind hatte eine plötzliche Reaktion nach einer versehentlichen Aufnahme von Allergenen mit Erbrechen, Blässe und Kreislaufproblemen

3.3 Fallberichte

Patienten der SOTI-(Behandlungs-) Gruppe wurden in verschiedene klinische Reaktionsmuster unterteilt und werden im Folgenden als Fallberichte exemplarisch vorgestellt.

- Reaktionsmuster I (Responder)

1. Patient KM, 11,2 Jahre alt, Hühnereiallergie, Schwellendosis bei der ersten DBPCFC: 460 mg Hühnereiprotein, Induktionsphase (IP): 70 Tage, Hauptphase (HP): 395 Tage. Der Patient hatte während der Induktions- und Hauptphase milde Nebenwirkungen wie allergische Rhinokonjunktivitis ohne die Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention. Mehr als die Hälfte dieser Episoden ereigneten sich im Rahmen von milden Infektionen; für einige Tage während der Hauptphase konnte die Dosierung nicht gesteigert werden, im weiteren Verlauf bestanden keine weiteren Dosissteigerungsprobleme. Nach der 2. Eliminationsdiätphase erfolgte eine problemlose erneute DBPCFC als Ausdruck einer permanenten oralen Toleranz.

2. Patient JB: 2,9 Jahre alt, Kuhmilchallergie, Schwellendosis bei der ersten DBPCFC: 99 mg Kuhmilchprotein, IP: 177 Tage, HP: 318 Tage. Die Patientin hatte einige Episoden mit milden Nebenwirkungen, die gelegentlich eine Behandlung mit oralen Antihistaminika erforderten. Einige Episoden mit Infekten machten eine vorübergehende Dosisreduktion für wenige Tage erforderlich.

- Reaktionsmuster II (instabile Responder)

3. Patient FK: 5,8 Jahre alt, Kuhmilchallergie, Schwellendosis bei der ersten DBPCFC: 3300 mg Kuhmilchprotein, IP: 312 Tage, HP: 207 Tage. Der Patient hatte milde Nebenwirkungen wie Ekzemverschlechterung, Bauchschmerzen und milde Urtikaria, die gelegentlich orale Antihistamika erforderlich machten. Bei der 2. DBPCFC reagierte der Patient bereits nach 990 mg Kuhmilchprotein. Eine erneute SOTI verlief dann komplikationslos mit einer IP von 56 Tagen, danach HP und gelegentliches Auslassen der Plateaudosis für 1 – 2 Tage. Eine erneute DBPCFC wurde aufgrund der negativen Erfahrung der vorhergegangenen Testung verweigert.

- Reaktionsmuster III (Teilresponder)

4. Patient MW: 12,5 Jahre alt, Hühnereiallergie, Schwellendosis bei der ersten DBPCFC: 14 mg Hühnereiprotein, die höchste Dosis wurde nach 356 Tag erreicht. Die Nebenwirkungen waren mild, lediglich Kribbeln im Mund wenige Minuten nach Einnahme des Hühnereipulvers. Nach einigen Wochen in der Hauptphase wurde die Einnahme wegen Compliance-Problemen für 2 Tage unterbrochen. Nach einer Reexposition mit 2000 mg Hühnereiprotein entwickelte der Patient eine generalisierte Urtikaria mit geschwollenen Lippen. Nach erneuter Exposition einen Tag später entwickelte er später nur noch eine geringe Schwellung der Lippen, aber keine Urtikaria mehr. Nach Reduktion der Erhaltungsdosis auf 400 mg für einige Monate erneute, langsame Steigerung auf 800 mg über einen Zeitraum von 14 Monaten.

Während einer instabilen Phase durch Augmentationsfaktoren wie Infektionen führte körperliche Anstrengung 1-2 Stunden nach Einnahme des Hühnereipulvers zu generalisierter Urtikaria und Schwellungen von Lippen und Oberlid. Bei insgesamt vier derartigen Episoden war eine orale Medikation mit Antihistaminika und Steroiden erforderlich. Die Behandlung wurde mit verbesserter Compliance auf Wunsch des Patienten fortgesetzt, Sport nach der Einnahme für 24 Stunden vermieden und während Infektphasen bei beobachteten Nebenwirkungen vorübergehend reduziert. Der Patient war dann tolerant bei 1000 mg Hühnereiprotein.

- Reaktionsmuster IV (Non-Responder)

5. Patient BA: 3,6 Jahre alt, Kuhmilchallergie, Schwellendosis bei der ersten DBPCFC: 13 mg Kuhmilchprotein. Die Dosierung konnte nur langsam nach 3 Monaten auf 330 mg gesteigert werden. Die SOTI musste aber schließlich im weiteren Verlauf nach mehreren Wochen wegen ständiger Episoden mit Erbrechen abgebrochen werden.

Patient PM: 2,9 Jahre alt, Hühnereiallergie, Schwellendosis bei der ersten DBPCFC 5 mg Hühnereiprotein, SOTI wurde nach sechs Wochen wegen erheblicher Ekzemverschlechterung abgebrochen.

4 Diskussion

Therapeutische Strategien im Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergien werden gegenwärtig kontrovers diskutiert. Die einzige derzeit anerkannte Therapieoption mit nachgewiesener Wirksamkeit ist die strikte Nahrungsmittelkarenz⁴⁶. Sie ist allerdings mit dem Nachteil behaftet, dass sie aufwändige Diätpläne erfordert, oft unter Zusatz von geeigneten Alternativen, die eine Fehlernährung vermeiden. Außerdem sind Nahrungsmittelallergene häufig in „versteckter“ Form in komplexen Lebensmitteln vorhanden und für den Verbraucher auch nicht immer erkennbar. Somit ist das Risiko für schwere allergische Reaktionen nicht unerheblich.

Studien zur Anaphylaxie zeigten, dass im Kindesalter Nahrungsmittelallergene die häufigsten Auslöser für anaphylaktische Reaktionen sind^{47, 48}. Insbesondere Kleinkinder sind gefährdet für eine versehentliche Allergenaufnahme aus der alltäglichen (Spiel-) Situation heraus. Dies bedeutet für die Patienten und deren Familien im Zusammenspiel mit einem strikten Diätplan eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Gerade die strikte Eliminationsdiät fördert das Risiko akzidenteller Nahrungsmittelingestionen wie einige Studien bei Kindern mit atopischer Dermatitis und Kuhmilchsensibilisierung unter prolongierter Eliminationsdiät belegen⁴⁹. Auch wenn Nahrungsmittelallergien insbesondere im Säuglingsalter häufig „nur“ ein transientes Problem darstellen, bedeuten sie doch nicht selten den Beginn des „allergic march“⁵⁰ und es gibt Hinweise darauf, dass je früher (d. h. je jünger der Patient ist) sich eine Toleranz entwickeln kann, desto geringer wahrscheinlich ist es, dass spätere Neusensibilisierungen mit anderen

Allergenen auftreten oder desto wahrscheinlicher ist, dass zumindest präventive Effekte, wie ein reduziertes Risiko der Progression einer Rhinitis zu Asthma bronchiale, beobachtet werden können^{51, 52}.

Daher sind Therapiealternativen zur strikten Eliminationsdiät dringend wünschenswert. Es gibt aus der vorliegenden Literatur, die z. T. schon länger zurückliegt (s.u.), Hinweise, dass eine Immuntherapie mit Nahrungsmitteln eine wirksame Methode sein kann. Allerdings sind subkutane Hyposensibilisierungen mit Nahrungsmitteln aufgrund der hohen Rate an schweren allergischen Nebenwirkungen verlassen worden und derzeit nicht empfehlenswert^{53, 54}.

Die Behandlung mit humanisierten Anti-IgE-Antikörpern scheint einen gewissen Schutz durch die Erhöhung der Schwellendosis für allergische Reaktionen darzustellen, allerdings auch nur solange Anti-IgE gegeben wird⁵⁵. Zwar profitiert ein großer Teil zum Beispiel der Erdnussallergiker von dieser Behandlungsmethode, 25% erfuhren aber in der einzig vorliegenden Studie keine Verbesserung. Außerdem erfordert diese Therapie einen hohen logistischen Aufwand mit häufigen Kontakten in den Ambulanzen. Sie ist nicht zuletzt auch sehr teuer. Darüber hinaus ist sie für die Therapie bei Nahrungsmittelallergie nicht zugelassen.

In den letzten Jahren konnte durch verschiedene Fallstudien gezeigt werden, dass eine spezifische Toleranz durch orale, allmählich steigende Gaben des entsprechenden Nahrungsmittels induziert werden kann. Diese Methode der spezifischen oralen Toleranzinduktion zeigte für Kuhmilch und Hühnerei gute

Effektivität bei bisher geringer Rate an relevanten Nebenwirkungen^{33,34,35}. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte diese Beobachtung bestätigt werden.

Der Begriff **Spezifische Orale Toleranz Induktion (SOTI)** wurde gewählt, da es sich um einen spezifischen Vorgang handelt. So geht die Toleranzinduktion für Kuhmilch nicht mit einer gleichzeitigen Induktion der Toleranz für Hühnereiweiß einher. Zudem scheint für den Erhalt der Toleranz eine regelmäßige Einnahme des Allergens notwendig zu sein⁵⁶ - im Gegensatz zur subkutanen Immuntherapie mit Aeroallergenen⁵⁷. Auf der anderen Seite wird nur eine klinische Toleranz, nicht aber eine andauernde Immunmodulation erzeugt. In der vorliegenden Arbeit liegt die Toleranz-Rate in der SOTI-Gruppe und in der Eliminationsgruppe jeweils bei etwa einem Drittel. Daraus kann geschlossen werden, dass der natürliche Verlauf der Toleranzentwicklung durch eine SOTI nicht beeinflusst wird.

Interessanterweise wurde bereits vor über 100 Jahren der Begriff der oralen Desensibilisierung erstmalig erwähnt⁵⁸. Finckelstein behandelte Säuglinge mit Kuhmilchunverträglichkeit täglich mit einigen Tropfen Milch, wobei die Menge im Verlauf je nach Verträglichkeit gesteigert wurde. Edwards konnte 1940 12 von 13 Patienten mit Kuhmilch- und Tomatenallergie erfolgreich oral desensibilisieren⁵⁹.

Mulch et al. kamen 1978 zu dem Ergebnis, dass die Nahrungsmittelkarenz die einzige effektive Therapie bei Nahrungsmittelallergie ist im Rahmen einer Verlaufsbeobachtung von 63 erwachsenen Patienten mit Kuhmilch-, Hühnerei-, Getreide- Kartoffel- und anderen Allergien⁶⁰. Patriarca et al. konnte 1984 bei 14 von 15 Patienten im Alter zwischen 5 und 55 Jahren mit Kuhmilch-, Hühnerei-, Fisch- und

Orangenallergie innerhalb von 3 - 12 Monaten ohne relevante Nebenwirkungen eine Toleranz induzieren ⁶¹.

In den letzten Jahren sind weitere SOTI-Studien mit standardisierten Protokollen durchgeführt worden, die ebenfalls eine gute Effektivität ohne erhebliche Nebenwirkungen zeigten. So konnten Wüthrich und Hofer an 13 erwachsenen Patienten mit Kuhmilchallergie bei 8 Patienten über 1-5 Jahren eine Toleranz und bei 3 Patienten eine partielle Toleranz induziert werden. Bei 2 Patienten musste SOTI abgebrochen werden wegen rezidivierender allergischer Reaktionen. Aus der Tatsache, dass sich bei den toleranten Patienten die IgE-Antikörper normalisierten und ein Prick-Test nach SOTI negativ ausfielen, wurde auf eine echte Desensibilisierung geschlossen⁶². Wiederum Wüthrich untersuchte 1996 anhand eines standardisierten Protokolls 16 erwachsene Patienten mit Kuhmilchallergie. Nur 4 Patienten mussten SOTI abbrechen; 8 bzw. 4 Patienten erreichten nach 3-5 Jahren eine komplette bzw. partielle Toleranz³⁶. Patriarca et al. untersuchten 1998 14 Kinder mit Kuhmilch-, Hühnerei-, Fisch- und Apfelallergien. Unter einem standardisierten Protokoll konnte bei 12 Patienten eine Toleranz induziert werden; zwei Patienten brachen SOTI wegen Complianceproblemen ab ⁶³. Die Arbeitsgruppe um Patriarca untersuchte 2003 erneut eine große Anzahl nahrungsmittelallergischer (Kuhmilch, Hühnerei, Fisch) Patienten (Alter 3 – 55 Jahre!) und konnte bei 83% der Patienten erfolgreich eine Toleranz stimulieren. In nur 51% der Fälle wurden milde Nebenwirkungen beobachtet, die mit oralen Antihistaminika gut zu kontrollieren waren. Interessanterweise hatten alle 16 Patienten der Kontrollgruppe eine positive DBPCFC nach 18 Monaten Karenz, d. h. die Patienten entwickelten keine natürliche

Toleranz. Bei allen SOTI-Patienten kam es zu einem IgE-Abfall und zu einem IgG4-Anstieg⁶⁴.

Schließlich konnten Meglio et al. in einer reinen Kinderkohorte (Alter 5,3 – 10,2 Jahre) mit Kuhmilchallergie bei 15 bzw. 3 Patienten über 6 Monate eine Maximaldosis von 200 ml bzw. 40 – 80 ml Kuhmilch aufbauen. 3 Patienten brachen SOTI ab⁶⁵. Insgesamt betrachtet liegen die Wirksamkeitsraten dieser Studien zwischen 75% und 83%.

Trotz dieser ermutigenden Untersuchungen und Ergebnisse hat sich weiterhin die strikte Nahrungsmittelkarenz bei nahrungsmittelallergischen Kindern als wichtigste Therapieoption gehalten. Möglicherweise wird die SOTI aus Mangel an größeren und längerfristig angelegten Studien und wegen befürchteter, schwerer Nebenwirkungen mit Zweifeln begegnet. Die vorliegende Arbeit kann beiden Befürchtungen für Kuhmilch und Hühnerei entgegentreten. Immerhin wurden die SOTI-(Behandlungs)-Gruppe und Eliminationsdiät-(Kontroll)Gruppe gleichermaßen über einen Median von 21 Monaten beobachtet. Zu schweren Nebenwirkungen ist es in der SOTI-Gruppe nicht gekommen, aber einmal in der Kontrollgruppe. In der vorliegenden Arbeit zeigen beide Untersuchungsgruppen eine annähernd gleiche Wirksamkeitsrate für eine anhaltende Toleranz (SOTI 36% vs. Elimination 35%). Unter Berücksichtigung auch derjenigen Patienten, die eine Teil-Toleranz erreichten, steigt die Wirksamkeitsrate auf 64% an. Diese Gruppen beinhalten auch jene Patienten, die eine regelmäßige Aufnahme des Allergens benötigen, um ihre Toleranz aufrecht zu erhalten oder solche, die nur eine geringere als die Maximaldosis vertragen. Ähnliche Beobachtungen machten Patriarca⁶⁴ und Meglio⁶⁵ (s.o.).

Patienten, die nur eine partielle Toleranz erreichen, haben aber bereits allein dadurch eine erhebliche Verbesserung ihrer Lebensqualität erreicht, dass sie eine definierte Menge des Allergens in ihren Diätplan einbauen können und - vielleicht viel entscheidender – die Patienten vor fatalen allergischen Reaktionen geschützt sind, auch wenn nur geringe Mengen des Allergens versehentlich aufgenommen werden. Eine Partialtoleranz bedeutet offensichtlich, dass zwar nicht die Entwicklung einer kompletten, natürlichen Toleranz vorgezogen werden kann, dass aber sehr wohl die Schwellendosis für allergische Reaktionen heraufgesetzt werden kann.

Ein weiterer großer Vorteil von SOTI besteht darin, dass viele Patienten bereits nach wenigen Monaten ihre Erhaltungsdosis erreichen und somit wesentlich früher als Patienten mit Nahrungsmittelkarenz das Nahrungsmittel wieder in ihren Diätplan integrieren können. Bei Patienten mit Nahrungsmittelkarenz wird gewöhnlich nach etwa 18 bis 24 Monaten zunächst eine erneute Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) durchgeführt. Im günstigsten Fall hat sich zu diesem Zeitpunkt eine natürliche Toleranz eingestellt. In der vorliegenden Arbeit konnte im Durchschnitt bereits nach 9 Monaten die Erhaltungsdosis erreicht werden mit den entsprechenden Vorteilen. Auch so gesehen zeigt sich SOTI gegenüber der Eliminationsdiät deutlich überlegen. Patienten mit einer Partialtoleranz müssen allerdings die regelmäßige Einnahme des Nahrungsmittels fortsetzen, um ihre (Teil-)Toleranz zu erhalten. Zu ähnlichen Ergebnissen sind andere Arbeitsgruppen ebenfalls gekommen^{57,66,67}.

In der Literatur werden Angaben über Nebenwirkungen bei SOTI mit 50 - 60% angegeben^{64,65}. In der vorliegenden Arbeit sind die Erfahrungen diesbezüglich

konträr. Zwar ist es im Rahmen der SOTI zu keinen schweren Nebenwirkungen gekommen, dafür konnten aber ausnahmslos alle Patienten über zumindest milde bis mäßige und phasenweise auftretende Nebenwirkungen berichten.

Im Gegensatz zu den zitierten Arbeiten war eine regelmäßige im Sinne der Prophylaxe gedachte Gabe von oralen Antihistaminika nicht Bestandteil des Untersuchungsprotokolls. Dieses Vorgehen erschien opportun, um beginnende allergische Reaktionen als Warnzeichen schwerer Reaktionen nicht zu übersehen. Milde Nebenwirkungen reichten von Brennen im Mund über Übelkeit bis zu Urticaria und konnten mit oralen Antihistaminika im Bedarfsfall gut kontrolliert werden. Vier von 25 Patienten – d. h. weniger als 20 % der Patienten in der SOTI-(Behandlungs-) Gruppe - hatten mäßige Nebenwirkungen mit generalisierter Urtikaria, bronchialer Obstruktion oder Angioödem. Durch orale Antihistaminika und Steroiden waren diese Symptome durch die Familien gut beherrschbar. Zu schweren oder gar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen ist es in keinem Fall gekommen. Über 80% der Patienten brauchten keine zusätzliche Medikation während der SOTI.

Die Tatsache, dass sämtliche Nebenwirkungen nach bekannter Exposition des Nahrungsmittelallergens auftraten und somit die Eltern durch vorherige Instruktion diese Situation jeweils gut beherrschen konnten, spricht für einen Sicherheitsaspekt von SOTI, denn im Gegensatz dazu ist es in der Eliminationsdiät-(Kontroll-) Gruppe zu einer schweren allergischen Reaktion nach einer akzidentellen Ingestion mit Nahrungsmitteln gekommen. Allerdings können diese Aussagen nur für Kuhmilch und Hühnerei gemacht werden. Ob die Ergebnisse auf eine SOTI mit Erdnüssen oder Baumüssen übertragen werden können, bleibt fraglich.

Eine wichtige Studienfrage der vorliegenden Arbeit war das Thema Sicherheit von SOTI. Grundsätzlich erfordert SOTI die vorsichtige und kontinuierliche gegebenenfalls auch medikamentöse Supervision durch eine/einen erfahrenen(e) Allergologe/in. Die Patienten und ihre Eltern benötigen im Vorfeld eine verständliche Instruktion in allen Belangen der Medikamentengabe und des Notfallmanagements einschließlich des Vorhandenseins einer entsprechenden Notfallapotheke.

Die Arbeit zeigt, dass insbesondere bestimmte Augmentationsfaktoren das Risiko für Nebenwirkungen deutlich erhöhen. Einige Patienten beklagten eine erhöhte Neigung zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Infektionen, andere reagierten durch saisonale Einflüsse eher auf die verabreichte Allergenmenge als außerhalb beispielsweise der Pollensaison.

Ein jugendlicher Patient, der regelmäßig Hühnereiprotein erhielt, reagierte plötzlich nach Genuss eines hühnereihaltigen Fertiggerichts mit generalisierter Urtikaria und Angioödem nach Beginn einer intensiven Trainingseinheit. Aus diesen Beobachtungen sollte der Schluss gezogen werden, konsequenterweise nach der geplanten Aufnahme von Allergen auf jede Form von körperlicher Ertüchtigung für mindestens zwei Stunden zu verzichten.

Ähnliche Beobachtungen machten Calvani et al.⁶⁸ und Caminiti et al.⁶⁹. Bei Infekten und saisonalen Allergenexpositionen sollte eine vorübergehende Dosisreduktion im Rahmen der SOTI erwogen werden. Dies gilt insbesondere für jene Patienten, die eine niedrigere Reaktivitätsschwelle haben wie beispielsweise partielle Responder.

Für die praktische Umsetzung der SOTI kann darüber hinaus auch der Schluss gezogen werden, dass der Beginn einer SOTI bei gleichzeitig pollenallergischen Kindern außerhalb der Saison erfolgen sollte, um potentielle Risiken und Nebenwirkungen möglichst zu minimieren.

Die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen der Toleranzentwicklung sind im Einzelnen noch unklar. Die Kenntnis darüber ließe sicherlich die Wirksamkeitsraten von SOTI erheblich verbessern und bestimmte Risikoprofile besser erkennen. Insbesondere die Frage nach einer vorgezogenen natürlichen Toleranz oder einer tatsächlichen Immunmodulation bleiben ungeklärt angesichts fehlender Plazebo-kontrollierter Studien.

Immerhin zeigt die vorliegende Studie, dass die Entwicklung einer Toleranz mit einer signifikanten Reduktion der spezifischen IgE-Spiegel einherging und zwar im gleichen Umfang in der SOTI-Gruppe wie in der Eliminationsdiätgruppe. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten in der Eliminationsdiätgruppe mit anhaltender Allergie gegenüber dem Nahrungsmittel und jene, die SOTI wegen erheblicher Nebenwirkungen abbrechen mussten keine signifikante Änderung bzw. Reduktion ihrer IgE-Spiegel. Bemerkenswert ist außerdem, dass die Non- Responder in der SOTI- und in der Eliminationsdiätgruppe jeweils die höchsten IgE-Spiegel aufwiesen. Die Arbeitsgruppe um Meglio schloss aus ihren vergleichbaren Daten, dass hohe spezifische IgE-Spiegel mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines Versagens einhergehen⁶⁵. Diese Beobachtung könnte als Baustein für die Erkennung bestimmter Risikoprofile dienen und eine differenzierte Indikation zur SOTI ermöglichen.

Die Wirksamkeitsraten für eine permanente, stabile Toleranz waren nahezu gleich in der SOTI- und der Eliminationsdiätgruppe. Ergänzt man jedoch jene Patienten aus der SOTI-Gruppe dazu, die eine immunologische Modifikation anhand reduzierter IgE-Spiegel aufweisen, verdoppelt sich die Wirksamkeitsrate. Gerade letztere Patientengruppe profitiert aus klinischer Sicht erheblich von SOTI, weil sich ihre Lebensqualität durch ein gelockertes Diätregime verbessert bei gleichzeitiger Reduktion des Risikos für schwere allergische Reaktionen nach versehentlichen Ingestionen des Nahrungsmittelallergens. Wüthrich fand in einer Fallserie von 13 erwachsenen Kuhmilchallergikern acht Patienten mit einer permanenten Toleranz und drei Patienten entwickelten eine partielle Toleranz unter SOTI. Die Autoren prognostizierten unter einer 1,5 – 2-jährigen konsequenten Desensibilisierung ein gänzlich Verschwinden der spezifischen IgE-Antikörper⁶². Patriarca et. al. beobachteten nach 18 Monaten eine signifikante Reduktion der spezifischen IgE-Spiegel³⁵.

Eine kausale Behandlungsoption für Patienten mit Nahrungsmittelallergie ist von besonderer Bedeutung für jene Fälle, bei denen eine Allergie persistiert und die dadurch ein konstant hohes Risiko für fatale anaphylaktische Reaktionen vor allem bei akzidentellen Ingestionen haben. Dies gilt im besonderen Maße für Kleinkinder. Mansfield berichtet in einer Fallvorstellung über ein 6-jähriges Mädchen mit schwerer Erdnussallergie, bei der die Strategie konsequenter Meidung des Allergens und ggf. die Autoinjektion eines Epinephrin-Präparates nicht erfolgreich war und sich als zu risikobelastet herausgestellt hatte. Über einen Zeitraum von acht Wochen wurde mittels SOTI dreimal täglich eine maximale Dosis von vier Kernen eine Toleranz

erfolgreich induziert⁷⁰. Die Toleranz konnte erhalten werden durch die regelmäßige tägliche Gabe einiger Erdnuskerne; parallel beobachtete er dazu entsprechende immunologische Veränderungen.

In einer vergleichbaren Studie von Buchanan et al. wurden sieben Patienten mit Hühnereiallergie mit dem kurzfristigen Ziel behandelt, eine spezifische orale Toleranz zu erreichen, um sie vor akzidentellen Ingestionen zu schützen und mit dem langfristigen Ziel behandelt, eine anhaltende klinische und immunologische Toleranz zu erreichen⁷¹. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde aber keine Kontrollgruppe untersucht und die Erhaltungsdosis für Hühnerei lag mit nur 300 mg Hühnereipulver gegenüber 2000 mg erheblich niedriger. Dies erscheint deshalb von Bedeutung, da bei der SOTI in Analogie zur SIT bei Pollen möglicherweise der Erfolg ebenfalls von der kumulativen Dosis pro Zeiteinheit abhängen könnte^{72, 73, 74}.

In jüngerer Zeit wurde auch wiederholt über Studien mit schnellen Steigerungsregime berichtet, die im Gegensatz zur konventionellen SOTI-Methode mit höheren Dosierungen und mehrfachen Gaben an einem Tag arbeiten⁷⁵. Auch wenn es noch keine größer angelegten Studien gibt, lassen erfolgreiche Fallberichte^{76, 77, 78} auf eine weitere zukünftige Therapieoption schließen. Daher sind Studien, die möglicherweise eine effizientere spezifische orale Toleranzinduktion belegen, d. h. die optimale maximale bzw. kumulative Dosis klären können, erforderlich.

Weitere Methoden, wie die sublinguale Immuntherapie (z. B. bei Gräserpollenallergie – SLIT), arbeiten mit geringeren Dosierungen und könnten zukünftig eine weitere Therapieoption darstellen, bedürfen aber noch der weiteren Evaluation⁷⁹. Die

Arbeitsgruppe um Enrique berichtet bereits über eine erfolgreiche sublinguale Desensibilisierung bei nachgewiesener Haselnussallergie in nur vier Tagen⁸⁰. Das Patientenkollektiv war allerdings sehr inhomogen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt insbesondere aus der Perspektive des niedergelassenen Arztes beinhaltet auch die Betrachtung der Kostenstruktur einer Behandlungsmaßnahme, wie sie die SOTI darstellt. Immerhin handelt es sich hier nicht nur um eine funktionierende Therapiealternative, sondern auch um eine wenig kostenintensive Maßnahme, die mit vergleichsweise geringem Aufwand unter häuslichen Bedingungen umgesetzt werden kann.

Nichtsdestotrotz ist die SOTI gegenwärtig noch nicht soweit evaluiert, als dass sie bereits jetzt uneingeschränkt in die alltägliche Praxis umgesetzt werden könnte. Dazu bedarf es weiterer Studien, die größere Fallzahlen beinhalten und auch die genaueren immunologischen Abläufe besser verstehen helfen lernen.

Wert sollte schließlich auch noch auf die Feststellung gelegt werden, dass alle hier gewonnenen Ergebnisse und Erkenntnisse zunächst nur für die Nahrungsmittel Kuhmilch und Hühnerei gelten und nicht ohne weiteres auf andere Nahrungsmittel übertragen werden können. Deshalb bedarf es ebenfalls weiterer Studien mit anderen Nahrungsmitteln. Hier wäre vor allem die Erdnuss zu nennen, weil sie von den häufigsten Nahrungsmittelallergenen das größte Risiko vor allem für anaphylaktoide Reaktionen beinhaltet⁸¹. Gerade hier könnte die SOTI einen speziellen Wert erhalten, sobald Wirksamkeit und Sicherheit gleichermaßen belegt sind.

5 Zusammenfassung

Nahrungsmittelallergien sind vor allem in der Säuglings- und Kleinkindzeit ein häufiges, Risiko belastendes und die Lebensqualität beeinträchtigendes Problem. Die **Spezifische Orale Toleranz-Induktion** kann für Kuhmilch- und Hühnereiallergikern eine aktive, kausale Therapieoption darstellen, wenn ein vorsichtiges Monitoring durch ein allergologisch erfahrenes Team sichergestellt ist. Die Schwellendosis für allergische Reaktionen kann erheblich gesteigert werden. Die SOTI ermöglicht einer großen Zahl von Kindern und deren Eltern, das Nahrungsmittel in den Kostplan der Familien zu integrieren. Damit wird die Gefahr schwerer allergischer Reaktionen deutlich reduziert, insbesondere bei akzidentellen Ingestionen auch nur geringer Mengen des auslösenden Allergens.

Die Festlegung und Identifizierung verschiedener Reaktionsmuster ermöglichen dem behandelnden Allergologen diejenigen Patienten zu identifizieren, die am ehesten und am deutlichsten von der SOTI profitieren bzw. diejenigen Patienten, bei denen auf eine regelmäßige Gabe des Allergens zum Aufrechterhalten der Toleranz geachtet werden muss. Verstärkerfaktoren für allergische Reaktionen müssen sowohl bei der Durchführung einer SOTI als auch bei der Dosisfindung berücksichtigt werden.

Patienten mit niedrigen bis mäßigen spezifischen IgE-Spiegeln scheinen die Patientengruppe zu sein, die den größten Gewinn aus der SOTI ziehen können und für die die Toleranzinduktion am leichtesten und unkompliziertesten durchzuführen

ist. Patienten mit hohen spezifischen IgE-Spiegeln und zusätzlichem Risikoprofil durch allergische Rhinokonjunktivitiden oder Asthma bronchiale haben unter der SOTI die größten Probleme diese erfolgreich durchzuführen. Dennoch ist die SOTI auch gerade für diese Patientengruppe eine Therapiealternative, wenn ein ausgeprägter Leidensdruck herrscht, die Allergie über die zu erwartenden natürlichen Toleranz hinaus persistiert und ein Vermeidungsverhalten nicht sicher garantiert werden kann. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass die Supervision durch ein erfahrenes Allergologenteam sichergestellt ist.

Allerdings sollten die hier gewonnen Erkenntnisse nicht auf andere Nahrungsmittel übertragen werden. Für eine generelle Umsetzung in die alltägliche Praxis reichen die vorliegenden Daten noch nicht aus.

6 Literaturverzeichnis

¹ Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 625-645.

² K. Breuer, A. Kapp, T. Werfel. Die Bedeutung der Nahrungsmittelallergie bei Patienten mit atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 2003; 54: 121- 129.

³ Eigenmann P. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003; 58: 1217-1223.

⁴ Bruijnzeel-Koomen, C., C. Ortolani, K. Aas, C. Bundslev-Jensen, B. Björkstén, D. Monoret-Vautrin, B. Wüthrich. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995; 50: 623-635.

⁵ B. Wüthrich. Zur Nahrungsmittelallergie: Begriffsbestimmung, Diagnostik, Epidemiologie, Klinik. *Schw Med. Wochenschr* 1996; 126: 770-776.

⁶ Johannsson SGO, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force *Allergy* 2001; 56 : 813-824.

⁷ Niggemann B., Diagnostik der Nahrungsmittelallergie im Kindesalter – was ist gesichert? *Allergologie* 1991; 14: 208-213.

⁸ Host, A., Husby S, Osterballe O., A prospective study of cows milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk . Acta Paediatr Scand 1988; 77: 663 -670.

⁹ Sampson HA, Food Allergy. Part 2 Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 981 – 989.

¹⁰ Hauer A. Kuhmilchallergie Immunmechanismen und klinische Manifestationen. Monatsschrift Kinderheilkunde 2006; 154: 406-416.

¹¹ Sicherer SH. Food allergy. The Lancet 2002; 360: 701-710.

¹² Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. Allergy 2001; 56: 403-411.

¹³ Host A. Cow's milkprotein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. Pediatr Allergy Immunol 1994; 5: 5 – 36.

¹⁴ Niggemann B, Rolinck- Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? Allergy 2005; 60: 865-870.

¹⁵ Kleine- Tebbe J, Fuchs T, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Jäger L. In- vitro- Diagnostik von Nahrungsmittel- Allergien. Positionspapier der DGAI und des ÄDA. *Allergo J* 2001; 10: 333-339.

¹⁶ Wahn U., Ganster G. Cow's milk protein as allergens. *Eur.J Pediatr* 1982; XX; 138:94.

¹⁷ Bernhisel-Broadbent J., Dintzis HM, Sampson HA. Allergenitiy and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared to ovalbumin (Gal I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1047 – 1059.

¹⁸ Niggemann B. Allergien durch Nahrungsmittel. *Kinder- und Jugendmedizin* 2002; 2: 41-44.

¹⁹ Buning J, Schmitz M, Repenning B et al. Interferon γ mediates antigen trafficking to MHC class II positive late endosomes of enterocytes. *Eur.J Immunol* 2005; 35: 831-842.

²⁰ Mowat AM, Parker LA, Beacock-Sharp H et al. Oral tolerance: Overview and historical perspectives. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1029:1-8.

²¹ Baumgart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 685-694.

²² Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites, and hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296: 490-494.

²³ Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S et al. Reproductive Immunology 2003: reassessing the Th1/Th2 paradigm? *Immunol Lett* 2004; 92: 207-214.

²⁴ Beyer K, Castro R, Birnbaum A et al. Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a Th2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 707-713.

²⁵ Forichelli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissue and mucosal defence. *Br J Nutr (Suppl 1)* 2005; 93: 41-48.

²⁶ Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12.

²⁷ Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6688-6692.

²⁸ Strid J, Hourihane J, Kimber I et al. Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. *Clin Exp allergy* 2005; 35: 757-766.

²⁹ Mizumachi K, Kurisaki JI. Induction of oral tolerance in mice by continuous feeding with β -lactoglobulin and milk. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002; 66: 1287-1294.

³⁰ Bellinghausen I, Metz G, Enk A et al. Insect venom immunotherapy induces IL10 production and a Th2 to Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27: 586-596.

³¹ Nucera E, Schiavino D, D'Ambrosio C et al. Immunological aspects of oral desensitization in food allergy *Dig Dis Sci* 2002; 45: 637-641.

³² Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow' milk allergy. *J Exp Med* 2004; 199: 1679-1688.

³³ Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006; 61: 808-811.

³⁴ Meglio P, Bartone E, Plantamura M et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-987.

³⁵ Patriarca G, Nucera E, Roncallo C et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 459-465.

-
- ³⁶ Wüthrich B. Oral desensitisation with cow's milk allergy.Pro! In: Wüthrich B, Ortolani C (eds) Highlights in food allergy. Monographs in Allergy. Karger, Basel 1996; 32: 236-240.
- ³⁷ Niggemann B, Kleine-Tebbe J, Saloga J, Sennekamp J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Jäger L. Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie. Allergo J 1998; 7: 45-50.
- ³⁸ Stiening H, Szczepanski R, v. Mühlendahl K E, Kalveram C, Neurodermitis und Nahrungsmittelallergie – Klinische Relevanz von Testverfahren. Monatsschrift Kinderheilkunde 1990; 138: 803-807.
- ³⁹ Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions fo food in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 1053-58.
- ⁴⁰ Anderson JA. Milestones marking the knowledge of adverse reactions to food in the decade of the 1980s. Ann Allergy 1994; 72:143-145.
- ⁴¹ Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. J Pediatr. 1990; 117: 561-567.
- ⁴² Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind,placebocontrolled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. J Allergy Clin Immunol (1988) 82: 986-997.

⁴³ Metcalfe DD, Sampson HA. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J allergy Clin Immunol* 1990; 86: 421-442.

⁴⁴ Onorato J, Merland N, Terral C, Michael FB, Bousquet J. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1139-1146.

⁴⁵ Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy* 1988; 60: 262-269.

⁴⁶ Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981-989.

⁴⁷ Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reaction in children – a questionnaire – based survey in Germany. *Allergy* 2005; 60: 1440-1445.

⁴⁸ Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 452-456.

⁴⁹ Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reaction in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61:370-374.

⁵⁰ Zeiger RS. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 30: 77-86.

⁵¹ Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 780-791.

⁵² Passalacqua G, Durham SR, Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881- 891.

⁵³ Nelson HS, Lahr J, Rule R et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injection of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-751.

⁵⁴ Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-262.

⁵⁵ Leung DYM, Sampson HA, Yungignger JW et al. Effect of anti- IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986-993.

⁵⁶ Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:251-256.

⁵⁷ Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005; 60:1320-1322.

⁵⁸ Finckelstein, zitiert in Vaughan WT *Practice in allergy*. Mosby. St. Louis, 1939; p 338.

⁵⁹ Edwards HE Oral desensitization in food allergy. *Can Med Assoc J* 1940; 43:234-236.

⁶⁰ Mulch T, Wüthrich B, Tondury T. Clinical aspects, diagnosis and therapy of food hypersensitivity. *Z Hautkrankh* 1978; 53: 141-149.

⁶¹ Patriarca G, Romano A, Venuti A et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1984; 12: 275-281.

⁶² Wüthrich B, Hofer T. Nahrungsmittelallergien. III. Therapie: Eliminationsdiät, symptomatische medikamentöse Prophylaxe und spezifische Hyposensibilisierung. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116: 1401-1410.

⁶³ Patriarca G, Schiavino D, Nucera E et al. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 52-58.

⁶⁴ Patriarca G, Nucera E, Roncallo C et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 459-465.

⁶⁵ Meglio P, Bartone E, Plantamura M et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-987.

⁶⁶ Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: Recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1195-1201.

⁶⁷ Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone Sa, Sampson HA, Sicherer SH. Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med* 2002; 347:1535-1336.

⁶⁸ Calvani M, Sopo SM. Exercise-induced anaphylaxis caused by wheat during specific oral tolerance induction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 98-99.

⁶⁹ Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. Food exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow's milk. *Allergy* 2007; 62: 335-336.

⁷⁰ Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:266-267.

⁷¹ Shek LPC Soderstrom L Ahlestedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 387-391.

⁷² Haugaard Lars, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: Clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 709-721.

⁷³ Sennekamp J, Fuchs Th, Hornung B, Kersten W, Klimek L, Leupold W, Merk H, Rebien W. Empfehlungen zur praktischen Durchführung der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (Hyposensibilisierung), Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA). *Allergo Journal* 2002; 5: 332-338.

⁷⁴ Ullrich D, Thum-Oltmer S, Mussler S, Jaeschke B. Successful specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) with non-modified semi-depot pollen and mite preparations. *Allergo Journal* 2007; 3: 193-198.

⁷⁵ Niggemann B, Staden U, Rolinck Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006; 61:808-811.

⁷⁶ Bauer A, Ekanayake Mudiyanse S, Wigger- alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54: 894-895.

⁷⁷ Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Bunonomo A et al. Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. *Dig Disease Sci* 2006; 51: 471-473.

⁷⁸ Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Roncallo C, Pollastrini E, Lombardo C et al. Oral rush desensitization with tomato: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 214-217.

⁷⁹ De Boisseau D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006; 61: 1238-1239.

⁸⁰ Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1073-1079.

⁸¹ Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.

Danksagung

Herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Bodo Niggemann bedanken für die Überlassung des Themas und für die unendliche Geduld und den immer wieder aufmunternden Worten in allen Stadien der Arbeit.

Herrn Oberarzt Dr. Szczepanski möchte ich ebenfalls danken für das ständige Interesse und die Initiative zum Thema und ohne die ich diese Arbeit nicht realisiert hätte.

Mein Dank gilt weiterhin vielen Personen, die mich im Hintergrund auf vielfältige Art und Weise unterstützt haben, insbesondere Frau Ellenson, Frau Oberreit, Frau Dr. Staden, Frau Dr. Rolinck- Werninghaus, Frau Dr. K. Blümchen, Frau Dr. K. Beyer, Dr. B. Runde, Herrn O. Pohlmann, der „Gartenstation“ und der „Tagesklinik“ des Kinderhospitals Osnabrück und natürlich den Patienteneltern und den Patienten für die Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen.

Der größte Dank geht allerdings an meine Frau Juliane, was ich in Worten an dieser Stelle nicht weiter ausführen kann.

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

Erklärung

„Ich, Frank Brewe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Spezifische orale Toleranzinduktion bei Nahrungsmittelallergie im Kindesalter – Wirksamkeit und Reaktionsmuster** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum,

Unterschrift