

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

DISSERTATION

Wertigkeit verschiedener diagnostischer Parameter
im Vergleich zum Goldstandard der oralen
Nahrungsmittelprovokation bei Kindern mit
Nahrungsmittelallergien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Andrea Verstege
aus Aachen

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. B. Niggemann
2. Prof. Dr. med. M. Kopp
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Kleine-Tebbe

Datum der Promotion: 21.11.2008

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Abstract	1
2.	Einleitung	2
3.	Methodik	3
3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	3
3.2	Skin Prick Test	3
3.3	Atopy Patch Test	3
3.4	Spezifisches IgE im Serum	4
3.5	Kontrollierte orale Nahrungsmittelprovokationen	4
3.6	Statistische Analyse	4
4.	Ergebnisse	5
4.1	Skin Prick Test	5
4.2	Atopy Patch Test	6
4.3	Spezifisches IgE im Serum	6
5.	Diskussion	7
6.	Literaturverzeichnis	11
7.	Anteilerklärung	14
8.	Publikationen	16
9.	Lebenslauf	48
10.	Eidesstattliche Erklärung	50
11.	Danksagung	51

1. ABSTRACT

Hintergrund Die sichere Diagnose einer Nahrungsmittelallergie bei Kindern ist für die weitere Therapie von zentraler Bedeutung. Kontrollierte orale Nahrungsmittelprovokationen, die als Goldstandard in der Diagnostik gelten, sind jedoch zeit- und kostenaufwendig und mit Risiken verbunden. Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit von spezifischem IgE im Serum (sIgE), Skin Prick Test (SPT) und Atopy Patch Test (APT) unter Einbeziehung quantitativer Parameter zu untersuchen.

Methodik Bei einer großen Anzahl von Kindern wurden kontrollierte orale Nahrungsmittelprovokationen mit Kuhmilch (KM), Hühnerei (HE), Weizen und Soja durchgeführt. Gleichzeitig wurde das sIgE bestimmt sowie SPT und APT mit nativen Nahrungsmitteln durchgeführt. Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Wertigkeit sowie „receiver operator characteristic“ (ROC) Kurven wurden errechnet. Anhand der logistischen Regression wurden für SPT und sIgE sowie für den Hautindex (HI) und den Quotienten sIgE zu Gesamt-IgE Schwellenwerte für eine 95 und 99%ige Wahrscheinlichkeit einer positiven oralen Provokation ermittelt.

Ergebnisse SPT und sIgE haben eine gute Sensitivität, der APT eine gute Spezifität. Schwellenwerte für den SPT lagen für eine 95%ige Wahrscheinlichkeit bei 12,5 mm (KM) und 13,0 mm (HE), für 99% bei 17,3 mm (KM) und 17,8 mm (HE). Diese wurden nur von 2%, 6%, 0% und 3% der Patienten erreicht. Für das sIgE fanden sich folgende Grenzwerte: HE 12,6 kU/L (95%), 59,2 kU/L (99%); KM 88,8 kU/L (90%). Vergleichbare Schwellenwerte ließen sich für den HI und den Quotienten sIgE zu Gesamt-IgE errechnen. Durch Kombination mit dem APT ergaben sich verbesserte Sensitivitäten und Spezifitäten sowie niedrigere Schwellenwerte für SPT und sIgE.

Schlussfolgerung Kein Testverfahren allein kann diagnostische Sicherheit bieten. Nur in einzelnen Fällen kann für ausgewählte Allergene durch Überschreiten von Schwellenwerten für SPT und sIgE eine Provokation überflüssig werden. In den meisten Fällen bleibt die kontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation unverzichtbar und damit der Goldstandard in der Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien.

2. EINLEITUNG

Nahrungsmittelallergien gehören zu den häufigsten allergischen Erkrankungen im Säuglings- und Kleinkindesalter. Die Prävalenz der Erkrankung ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen und wird mit 2-5% angegeben.¹⁻³ Zu den häufigsten allergieauslösenden Nahrungsmitteln bei Kindern gehören Kuhmilch (KM), Hühnerei (HE), Erdnuss, Weizen und seltener Soja und Fisch.⁴⁻⁶ Während allergische Sofortreaktionen meist einfach zu diagnostizieren sind, ist es bei Spätreaktionen oftmals schwierig, einen direkten Zusammenhang zwischen klinischer Reaktion und Nahrungsaufnahme herzustellen. Bei Kindern mit atopischer Dermatitis (AD) ist durch den chronisch rezidivierenden Verlauf der Erkrankung die Diagnosestellung einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie besonders problematisch. Gerade aber bei diesen Patienten sind Nahrungsmittelallergien mit einem Auftreten von bis zu 40% weit verbreitet.^{4,5} Die klinischen Symptome reichen von leichter Ekzemverschlechterung bis hin zu schweren anaphylaktischen Reaktionen. Oberstes therapeutisches Prinzip sollte bei Nahrungsmittelallergien nicht die medikamentöse Therapie, sondern das Vermeiden der verantwortlichen Allergene, die Karenz, sein. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, das symptomauslösende Allergen sicher zu identifizieren, um therapeutisch sinnvolle Diäten einzuführen und überflüssige Diäten zu vermeiden.

Das diagnostische Spektrum umfasst den Skin Prick Test (SPT)⁷⁻¹⁰, den Atopy Patch Test (APT)¹¹⁻¹³, die serologische Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper (sIgE)^{14,15} und die doppel-blind, Plazebo kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC)¹⁶⁻¹⁹. Letztere gilt als der Goldstandard in der Diagnostik. Orale Provokationen sind jedoch kostenintensiv, zeitaufwendig und mit dem Risiko einer schweren allergischen Reaktion behaftet. Es erscheint daher sinnvoll, einfachere Testverfahren wie den SPT und APT sowie die Bestimmung des sIgE als diagnostische Instrumente heranzuziehen, um die oralen Provokationen zumindest in einigen Fällen zu vermeiden.

Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit der Einzeltests im Vergleich zum Goldstandard der kontrollierten oralen Nahrungsmittelprovokation zu überprüfen. Insbesondere wurde dabei der quantitativen Beurteilung von SPT, APT und sIgE besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

3. METHODIK

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studien wurden retrospektiv auf der Basis von Daten durchgeführt, die zwischen 1998 und 2006 in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité, Berlin gewonnen wurden. Das Patientenkollektiv bestand aus Kindern, die durch ihre Eltern oder behandelnden Ärzte mit Verdacht einer Nahrungsmittelallergie vorgestellt wurden. Bei allen Kindern wurde eine kontrollierte orale Provokation mit einem oder mehreren der folgenden Nahrungsmittel durchgeführt: KM, HE, Weizen und Soja. Die Diagnostik wurde durch die serologische Bestimmung des sIgE und Gesamt-IgE sowie der Hauttests SPT und APT ergänzt. Für die Untersuchung des SPT wurden 385 Kinder (Median 22 Monate, 58% Jungen), des sIgE 501 Kinder (Median 13 Monate, 60% Jungen) und des APT 437 Kinder (Median 13 Monate, 60% Jungen) eingeschlossen. Insgesamt litten jeweils 87%, 88% und 90% der Patienten an einer atopischen Dermatitis.²⁰

3.2 Skin Prick Test

Für den SPT wurde ein Tropfen eines frischen Nahrungsmittels auf die volare Seite des gereinigten Unterarmes aufgebracht.²¹ Als Positiv- und Negativkontrolle dienten 10 mg/ml Histamin Dihydrochlorid (ALK-SCHERAX, Wedel) bzw. 0,9% NaCl. Nach Auftragen der Testsubstanzen wurden die Tropfen mit einer 1 mm Lanzette (ALK-SCHERAX, Wedel) in die Haut eingestochen. Das Testergebnis wurde nach 15 min evaluiert. Tests mit einer Positivkontrolle < 3 mm und/oder einer Negativkontrolle > 2 mm wurden als ungültig verworfen.^{22,23} Der mittlere Durchmesser der Quaddel wurde als Mittelwert der längsten Ausdehnung und der dazu orthogonalen Maximalausdehnung errechnet; dabei wurden Werte von mindestens 3 mm als positiv gewertet.^{22,23} Der Hautindex (HI) wurde als Quotient des mittleren Durchmessers der Quaddel von Allergenen und Positivkontrolle ermittelt. Tests mit einem HI > 0,6 wurden als positiv gewertet.

3.3 Atopy Patch Test

Der APT wurde mit nativen Nahrungsmitteln durchgeführt, die auf ein Filterpapier gegeben und mit einem Pflaster in einer 12 mm großen Aluminiumkammer (Finn Chambers on Scanpor, Hermal, Reinbek)^{11,24} auf den Rücken des Patienten aufgeklebt

wurden. Die Pflaster wurden nach einer Okklusionszeit von 48 Stunden entfernt und die Hautreaktion nach weiteren 24 Stunden abgelesen.²⁵ Als positive Reaktion wurde eine deutliche Induration, Rötung, das Auftreten von Papeln sowie ein Crescendo Phänomen gewertet.¹¹

3.4 Spezifisches IgE im Serum

Serumkonzentrationen von sIgE gegen KM, HE, Weizen und Soja sowie das Gesamt-IgE wurden unter Verwendung des Pharmacia CAP-Systems FEIA[®] (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden) bestimmt. Blutentnahmen wurden vor der oralen Provokation durchgeführt.

3.5 Kontrollierte orale Nahrungsmittelprovokationen

Orale Nahrungsmittelprovokationen wurden mit nativen Nahrungsmitteln (KM, HE, Weizen und Soja) sowie Plazebo (Neocate, SHS, Liverpool, UK) durchgeführt.^{16,26,27} Ein Großteil (74-77%) der Provokationen erfolgte doppel-blind und Plazebo kontrolliert. Offene Provokationen wurden ausschließlich bei Kindern zugelassen, die jünger als ein Jahr waren und anamnestisch bereits eine Sofortreaktion nach Allergenkontakt gezeigt hatten. Die Nahrungsmittel wurden wie beschrieben präpariert, verblindet und dem Kind alle 30 Minuten in sukzessiven Dosen verabreicht.¹⁸ Die Provokationen wurden beendet, wenn klinische Symptome wie Urtikaria, Angioödem, Ekzemverschlechterung (Mindestanstieg von 10 Punkten im SCORAD-Score²⁰), Erbrechen, Diarrhoe, bronchiale Obstruktion oder Schock auftraten oder die Höchstdosis erreicht wurde. Symptome, die innerhalb der ersten 2 Stunden auftraten, wurden als Früh-, danach als Spätreaktionen definiert. Das Zeitintervall zwischen zwei Provokationen betrug 48 Stunden. Die klinische Beurteilung erfolgte durch einen allergologisch erfahrenen Pädiater. Die Provokationen wurden alle unter stationärer Überwachung in Notfallbereitschaft durchgeführt.

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS für Windows (Version 11.5, SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Mit Vierfeldertafeln wurden Sensitivität, Spezifität sowie negative und positive prädiktive Wertigkeit berechnet. Sensitivität und Spezifität wurden als Anteil der richtig positiv bzw. richtig negativ getesteten Individuen in Bezug auf die orale Provokation ermittelt. Der positive prädiktive Wert wurde als Anteil symptomatischer

Patienten unter allen Testpositiven, der negative prädiktive Wert als der Anteil aller gesunden Patienten unter allen Testnegativen bestimmt. Mit Hilfe logistischer Regression wurden anhand der Formel $p_i = (e^{-\alpha - \beta x} + 1)^{-1}$ Schwellenwerte mit einer 95 und 99%igen prädiktiven Wahrscheinlichkeit für eine positive Provokation berechnet.^{14,28} Die Schwellenwerte wurden für die Größe der Allergenquaddel, den HI sowie das slgE und den Quotienten $\text{slgE} / \text{Gesamt-IgE}$ bestimmt. Außerdem wurden „receiver operator characteristic“ (ROC) Kurven sowie die „area under the curve“ (AUC) ermittelt.

4. ERGEBNISSE

4.1 Skin Prick Test

Um die prädiktive Wertigkeit des SPT zu untersuchen, wurden retrospektiv Daten von 385 Kindern ausgewertet, bei denen sowohl der SPT als auch orale Provokationen durchgeführt wurden. Von 735 Provokationen mit KM, HE, Weizen und Soja waren 312 (43%) positiv. Der SPT wies für HE und KM eine hohe Sensitivität (93%, 85%) bei vergleichsweise niedriger Spezifität (59%, 75%) auf. Für Weizen und Soja lag die Spezifität (77%, 88%) dagegen über der Sensitivität (65%, 21%). Die Korrelation von Sensitivität und Spezifität wurde durch „receiver operator characteristic“ (ROC) Kurven graphisch dargestellt. Als Maß für die diagnostische Wertigkeit des Tests wurde die „area under the curve“ (AUC) berechnet. Für die absolute Größe der Allergenquaddel ergaben sich AUC-Werte von 0,82 (KM), 0,83 (HE) und 0,75 (Weizen). Die Werte für den HI waren vergleichbar (KM 0,83, HE 0,85, Weizen 0,74). Für Soja ergaben sich dagegen mit Werten unter 0,57 unzureichende prädiktive Wertigkeiten.

Neben der qualitativen Beurteilung des SPT wurde die quantitative Ausdehnung der Allergenquaddel mit in die Berechnung aufgenommen.²³ Durch logistische Regression wurden Schwellenwerte errechnet, die mit 95 bzw. 99%iger Wahrscheinlichkeit mit einer positiven oralen Provokation korrelieren.^{14,28} Legt man die 95%ige Wahrscheinlichkeit zugrunde, so ergaben sich Schwellenwerte von 13,0 mm und 12,5 mm für HE und KM. Dies traf für 14/160 (9%) bzw. 7/303 (2%) der Patienten zu. Für die 99%ige Wahrscheinlichkeit lagen die Werte bei 17,8 mm für HE (5/160, 3%) und 17,3 mm für KM, wobei der letzte Wert von keinem Patienten erreicht wurde. Vergleichbare

Schwellenwerte fanden sich auch beim HI (95% HE 2,6, KM 2,7; 99% HE 3,7, KM 3,7). Für Weizen und Soja wurde das 95% Konfidenzintervall dagegen nicht erreicht.

4.2 Atopy Patch Test

Für die Beurteilung des APT wurden bei 437 Patienten 532 orale Provokationen mit KM, HE, Weizen und Soja durchgeführt, davon waren 390 (73%) positiv. Insgesamt wurden 1700 einzelne APT, davon 428 mit KM, 424 mit HE, 423 mit Weizen und 425 mit Soja angelegt. 303/1700 (18%) wurden als positiv gewertet. Der APT als Einzeltest wies eine sehr hohe Spezifität für alle vier Allergene auf: HE 87%, KM 95%, Weizen 89%, Soja 86%. Bei der Sensitivität ist er dagegen dem sIgE und SPT mit 41%, 31%, 27% und 23% deutlich unterlegen. Kombiniert man den APT mit den anderen Testverfahren, lassen sich Sensitivität und Spezifität steigern: Durch Kombination mit dem SPT erhöht sich die Spezifität auf 97% für KM, kombiniert man APT und sIgE liegt sie bei 94%. Eine Kombination aller 3 Testinstrumente erbrachte keine weitere Verbesserung der prädiktiven Wertigkeit. Für Patienten mit positivem APT ergaben sich deutlich niedrigere Schwellenwerte für sIgE und SPT als bei den Einzeltests. Für den SPT lagen sie bei einer 95%igen Wahrscheinlichkeit bei 9,2 mm (KM) und 9,0 mm (HE), für das sIgE bei 27,5 kU/L (KM) und 11,5 kU/L (HE), bei einer 99%igen Wahrscheinlichkeit für den SPT bei 14,5 mm (KM) und 11,9 mm (HE), für das sIgE bei 54,0 kU/L (HE).

Um die Hautreaktionen beim APT genauer zu charakterisieren, wurde eine prospektive Studie an 87 Patienten mit AD durchgeführt. Bei allen Patienten wurde der APT angelegt und es erfolgten insgesamt 165 orale Provokationen, davon waren 75 (45%) positiv. Eine ausgeprägte Hautinduration, die über die zuvor abgedeckte Fläche hinausreichte, wies als Einzelsymptom mit 99% die höchste Spezifität und mit 88% die höchste positive prädiktive Wertigkeit auf. Maximale Spezifität (100%) wurde erreicht, wenn Induration und mindestens sieben Papeln oder Induration und Erythem gemeinsam auftraten. Dies traf jedoch nur auf 4-7% der Tests zu.

4.3 Spezifisches IgE im Serum

In die Untersuchung des sIgE wurden insgesamt 501 Kinder eingeschlossen, bei denen 992 orale Provokationen durchgeführt wurden. Davon waren 445 (45%) positiv. Das sIgE zeigte ähnlich wie der SPT neben einer guten Sensitivität für HE (97%) und KM (83%) für beide Allergene eine schlechte Spezifität (51% und 53%). Die ROC-Kurven

zeigten für HE (AUC 0,88) und KM (AUC 0,76) eine gute, für Weizen (AUC 0,66) und Soja (AUC 0,64) eine nur unzureichende Vorhersagekraft. Als Schwellenwerte für eine 95 und 99%ige Wahrscheinlichkeit ergaben sich für HE 12,6 kU/L (48/151, 32%) und 59,2 kU/L (7/151, 5%). Für KM ließ sich nur der Schwellenwert (88,8 kU/L) für eine 90%ige Wahrscheinlichkeit berechnen. Bezog man die unterschiedliche Altersverteilung der Patienten mit in die Berechnungen ein, so ergaben sich für HE abweichende Schwellenwerte für die einzelnen Altersgruppen: 95% <1J 10,9 kU/L, >1J 13,2 kU/L; 99% <1J 88,6 kU/L, >1J 58,2 kU/L.

Wir berechneten außerdem den Quotienten aus sIgE zu Gesamt-IgE. Dieser korrelierte für alle vier Allergene gut mit dem Ergebnis der Provokationen ($p < 0,001$, Mann-Whitney U-Test) und ist daher prinzipiell als Testverfahren geeignet. Die für den Quotienten errechneten AUC-Werte für HE (0,86), KM (0,79), Weizen (0,66) und Soja (0,58) unterschieden sich allerdings kaum von denen des sIgE allein. Ein Schwellenwert mit 95%iger Wahrscheinlichkeit ließ sich ausschließlich für HE berechnen (0,19, 15/151, 10%).

5. DISKUSSION

In den vorliegenden Arbeiten wurde die diagnostische Wertigkeit des SPT, APT und sIgE an einem großen Patientenkollektiv unter standardisierten Bedingungen analysiert. Dabei wurde insbesondere untersucht, inwiefern die Quantifizierung der Testreaktion (Größe der Allergenquaddel, Höhe des sIgE und Ausmaß der Hautreaktion beim APT) einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen bietet.

Die beiden IgE-abhängigen Testverfahren SPT und sIgE wiesen in Übereinstimmung mit anderen Studien für KM und HE eine relativ hohe Sensitivität bei jedoch vergleichsweise niedriger Spezifität auf.^{9,11,12,29} Die Testsensitivität reichte jedoch nicht aus, um in der Routinediagnostik eine klinisch relevante Nahrungsmittelallergie sicher auszuschließen. Auch Kombinationen der Testmethoden konnten keinen definitiven Ausschluss einer Allergie sichern.¹²

Die Spezifität ließ sich durch Quantifizierung der Testreaktion deutlich erhöhen. Auf der Grundlage der logistischen Regression konnten wir für das sIgE für HE als auch für den SPT für HE und KM Schwellenwerte für eine 95 bzw. 99%ige Wahrscheinlichkeit einer positiven oralen Provokation berechnen.^{14,28} Legt man für den SPT eine 95%ige Wahrscheinlichkeit zugrunde, wurden diese Grenzwerte jedoch nur von 6% der Patienten für HE (13,0 mm) und 2% für KM (12,5 mm) erreicht. Für Weizen und Soja lagen die Werte weit unterhalb des 95% Konfidenzintervalls. Für die Routinediagnostik scheint der SPT dem sIgE überlegen, da sich neben HE auch für KM ein Schwellenwert berechnen ließ und der Test in der Durchführung einfach, schnell und kostengünstig ist.

Vergleicht man unsere Daten mit Ergebnissen anderer Studien, so zeigen sich zum Teil deutliche Unterschiede mit niedrigeren Schwellenwerten für SPT und sIgE in den Vergleichsarbeiten.^{7,8,15,28,30,31,32} Eine Studie von Sampson²⁸ zeigte beispielsweise für das sIgE einen 95%igen Wahrscheinlichkeitswert von 15,0 kU/L für KM, zwei weitere Gruppen berechneten mit 5,0 kU/L¹⁵ und 3,5 kU/L⁸ noch niedrigere Grenzwerte. Dagegen ließ sich in unserer Arbeit für KM nur für eine 90%ige Wahrscheinlichkeit ein Schwellenwert von 88,8 kU/L berechnen. Als Erklärung für die erheblichen Differenzen können neben unterschiedlichen Studienpopulationen mit variierender Altersverteilung und verschiedener Prävalenz einer atopischen Dermatitis auch Unterschiede in der Durchführung und Auswertung der Testverfahren verantwortlich sein.

Allgemein hat die Prävalenz einer Erkrankung innerhalb eines Studienkollektivs maßgeblichen Einfluss auf die prädiktive Wertigkeit einer Testmethode.³³ In einer Vergleichsstudie hatten 80% der Patienten eine Allergie auf mindestens zwei Nahrungsmittel und damit ein deutlich höheres Risiko einer positiven Reaktion.²⁸ Die Häufigkeit einer atopischen Dermatitis beeinflusst ebenfalls das Ergebnis durch eine folglich höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie in diesem Kollektiv. Auch die Altersverteilung war in den einzelnen Studien unterschiedlich.³⁴ Unsere Arbeit hat wie auch in anderen Studien beschrieben eine Tendenz zu niedrigeren Schwellenwerten bei jüngeren Patienten gezeigt.^{15, 28}

Ein großer Unterschied zwischen den Studien lässt sich außerdem in den angewendeten Diagnosekriterien sehen.^{18,19} Während wir ausschließlich ein positives Ergebnis einer kontrollierten oralen Provokation als Beweis einer Nahrungsmittelallergie

gewertet haben, gründet sich die Diagnosestellung in der Arbeit von Sampson²⁸ in bis zu 67% der Patienten allein auf anamnestische Daten („suggestive or convincing history“). Darüber hinaus sind in unserem Studienkollektiv die Provokationen mehrheitlich doppel-blind und Plazebo kontrolliert durchgeführt und durch geschulte Ärzte unter strenger Einhaltung eines Beobachtungszeitraumes von 48 Stunden ausgewertet worden. In einigen Vergleichsarbeiten erfolgten die Provokationen dagegen offen.^{8,15,30} In einer Studie wurden Spätreaktionen von den Eltern zu Hause beurteilt, was eine erhebliche Subjektivität der Auswertung nach sich zieht.³⁰ Schließlich könnte es von Bedeutung sein, dass der SPT in mehreren Studien mit kommerziellen Testsubstanzen durchgeführt wurde, wogegen die von uns verwendeten nativen Nahrungsmitteln in der Literatur empfohlen werden.²¹ Legt man die Schwellenwerte für den SPT von Sporik et al.³⁰ (KM 8 mm, HE 7 mm) unserer Studienpopulation zugrunde, so würde dies zu einer falsch positiven Diagnose bei 15/303 (5%) der Patienten für KM und 15/160 (9%) für HE führen.

Es zeigt sich also deutlich, dass ermittelte Schwellenwerte nur eingeschränkt und nur innerhalb vergleichbarer Studienpopulationen angewendet werden sollten. In unserer Studie wurden Grenzwerte erstmalig in Deutschland an einem sehr großen Kollektiv von Patienten mit Verdacht auf Nahrungsmittelallergie unter strengen standardisierten Bedingungen ermittelt.

Bei der Berechnung der Schwellenwerte stellt sich häufig die Frage, ob eine 95 oder 99%ige prädiktive Wahrscheinlichkeit angestrebt werden sollte. Entgegen der gängigen Empfehlungen in der Literatur erscheint uns die 99%ige Wahrscheinlichkeit sinnvoll.^{15,28} Auch wenn dadurch nur wenige Patienten das Konfidenzintervall erreichen, kann das Risiko einer falschpositiven Diagnose deutlich minimiert und so verhindert werden, dass eins von zwanzig Kindern fälschlicherweise eine Diät erhält.

Patienten mit einer atopischen Dermatitis weisen häufig erhöhte Gesamt-IgE Werte auf.^{34,35} Das legt die Vermutung nahe, dass das Ergebnis der IgE-basierten Testverfahren (SPT, sIgE) durch eine unterschiedliche Atopiedisposition beeinflusst wird. Wir haben daher das sIgE im Verhältnis zum Gesamt-IgE bewertet. Entgegen unserer Vermutung hat sich dabei gezeigt, dass der Quotient sIgE / Gesamt-IgE keine erhöhte prädiktive Wertigkeit gegenüber den Absolutwerten des spezifischen IgE bietet.

Von allen Testverfahren weist der APT mit maximal 95% für HE als Einzeltest die höchste Spezifität auf.^{11,12} Es handelt sich bei dem APT um ein noch relativ neues Verfahren, dessen Interpretation durch eine hohe Subjektivität des Untersuchers bei der Auswertung erschwert wird. Obgleich verschiedene methodische Arbeiten bereits versucht haben, die Durchführung des APT zu standardisieren, gibt es bisher keine validen Daten für eine sichere Testauswertung.^{13,21,24} In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, objektivierbare Kriterien zu entwickeln, um ein positives Testergebnis sicher zu erkennen und die Spezifität auf 100% zu erhöhen. Die notwendigen Kriterien traten jedoch nur bei 4-7% der Tests auf. Daher bietet sich der APT bei gleichzeitig aufwendiger und langwieriger Durchführung nicht als Routinediagnostik für die klinische Praxis an.

Die Untersuchungen haben deutlich gemacht, dass die Ergebnisse für die unterschiedlichen Allergene stark variieren. Für Weizen und Soja fand sich nur eine unbefriedigende Sensitivität und Spezifität aller Testverfahren, Schwellenwerte für den SPT und das sIgE ließen sich nicht berechnen. Es ist daher entscheidend, in der Bewertung der Testergebnisse jedes Allergen individuell zu betrachten.

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass mit keiner der Testmethoden SPT und sIgE eine Nahrungsmittelallergie sicher ausgeschlossen oder bewiesen werden kann. In seltenen Fällen kann für ausgewählte Allergene bei Überschreiten von Schwellenwerten für den SPT und das sIgE eine orale Nahrungsmittelprovokation überflüssig werden. Diese Schwellenwerte wurden jedoch nur von sehr wenigen Patienten erreicht. Der APT eignet sich wegen seiner aufwendigen Durchführung nicht für die Routinediagnostik. Im größten Teil der Fälle bleibt weiterhin die kontrollierte orale Provokation das abschließend Diagnose sichernde Instrument und damit der Goldstandard in der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien bei Kindern.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Hughes DA, Mills C. Food allergy: a problem on the increase. *Biologist* 2001;48:201-204.
- 2 Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-140.
- 3 Rona RJ, Keil T, Summers C et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-646.
- 4 Burks AW, James JM, Hiegel A et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132:132-136.
- 5 Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-96.
- 6 Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in childhood. *Med J Aust* 2006;185:394-400.
- 7 Eigenmann P, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-191.
- 8 Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serumeosinophilic cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-429.
- 9 Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-441.
- 10 Knight AK, Shreffler WG, Sampson HA et al. Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white-specific IgE antibody concentration in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:842-847.
- 11 Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) - a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-285.
- 12 Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-553.

- 13 Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LE position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61:1377-1384.
- 14 Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-451.
- 15 García-Ara C, Boyano-Martinez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-190.
- 16 Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-234.
- 17 Sampson HA. Food allergy - accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005;60 Suppl 79:19-24.
- 18 Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:399-404.
- 19 Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007;62:729-732.
- 20 European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23-31.
- 21 Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031-1035.
- 22 Dreborg S, Frew A, ed. Position Paper Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;47 Suppl 14:48-82.
- 23 Dreborg S. Histamine reactivity of the skin. *Allergy* 2001;56:359-364.
- 24 Niggemann B, Ziegert M, Reibel S. Importance of chamber size for the outcome of atopy patch testing in children with atopic dermatitis and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:515-516.
- 25 Rancé F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2004;35:93-96.
- 26 Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11-13.

- 27 Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697.
- 28 Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896.
- 29 Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:135-147.
- 30 Sporik R, Hill DJ and Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-1546.
- 31 Boyano Martinez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-1469.
- 32 Mauro C, Claudia A, Tullio F et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:583-588.
- 33 Miceli Sopo S, Radzik D, Calvani M. The predictive value of specific immunoglobulin E levels for the first diagnosis of cow's milk allergy. A critical analysis of pediatric literature. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:575-582.
- 34 Laske N, Bunikowski R, Niggemann B. Extraordinarily high serum IgE levels and consequences for atopic phenotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:202-204.
- 35 Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2007;38:161-168.

7. ANTEILSERKLÄRUNG

Die Promovendin hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005;35(9):1220-1226.

Impact Factor 3,67

(80 Prozent)

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erhebung der Primärdaten (eigenständige Durchführung von Skin Prick Test, oralen Provokationen), Aufbau, Korrektur und Aktualisierung der Datenbank, selbständige Durchführung der statistischen Auswertung, Literaturrecherche, eigenständige Manuskripterstellung.

Publikation 2:

Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005;35(3):268-273.

Impact Factor 3,67

(50 Prozent)

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erhebung der Primärdaten (eigenständige Durchführung von Skin Prick Test, Atopy Patch Test, oralen Provokationen), Aufbau, Korrektur und Aktualisierung der Datenbank, Mitwirkung bei der statistischen Auswertung sowie Verfassung und Korrektur des Manuskriptes.

Publikation 3:

Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2006;17(3):213-217.

Impact Factor 2,85

(50 Prozent)

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erhebung der Primärdaten (eigenständige Durchführung von Atopy Patch Test, oralen Provokationen), Aufbau, Korrektur und Aktualisierung der Datenbank, Korrektur des Manuskriptes.

Publikation 4:

Mehl A, Verstege A, Staden U, Kulig M, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. Allergy 2005;60(8):1034-1039.

Impact Factor 5,33

(50 Prozent)

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erhebung der Primärdaten, Aufbau, Korrektur und Aktualisierung der Datenbank, Mitwirkung bei der statistischen Auswertung, Korrektur des Manuskriptes.

Publikation 5:

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food related symptoms in children. J Allergy Clin Immunol 2006;118(4):923-929.

Impact Factor 8,83

(40 Prozent)

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erhebung der Primärdaten (eigenständige Durchführung von Atopy Patch Test und oralen Provokationen), Aufbau, Korrektur und Aktualisierung der Datenbank, Korrektur des Manuskriptes.

Berlin, 24.04.2008

Prof. Dr. Bodo Niggemann

Andrea Verstege

8. PUBLIKATIONEN

8.1 Publikation 1

Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35(9):1220-1226.

8.2 Publikation 2

Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A , Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005;35(3):268-273.

8.3 Publikation 3

Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(3):213-217.

8.4 Publikation 4

Mehl A, Verstege A, Staden U, Kulig M, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy* 2005;60(8):1034-1039.

8.5 Publikation 5

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):923-929.

9. LEBENS LAUF

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

10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Andrea Verstege, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema ‚Wertigkeit verschiedener diagnostischer Parameter im Vergleich zum Goldstandard der oralen Nahrungsmittelprovokation bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien‘ 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.

Berlin, 24.04.2008

Andrea Verstege

11. DANKSAGUNG

Ich möchte an dieser Stelle allen Personen danken, die dazu beigetragen haben, dass ich mich mit dem zugrunde liegenden Thema so intensiv beschäftigen konnte.

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bodo Niggemann für die Überlassung des Themas und die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die ich immer als sehr motivierend und produktiv erlebt habe. Insbesondere danke ich ihm für seine umfassende und konstruktiv-kritische Unterstützung und seine stete kompetente fachliche Begleitung, die er mir trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung in der Betreuung der Dissertation jederzeit entgegenbrachte.

Ebenso danke ich meinen Kolleginnen Dr. Anne Mehl, Dr. Ute Staden, Dr. Claudia Rolinck-Werninghaus und Dr. Kirsten Beyer für ihre gute Zusammenarbeit und viele wertvolle Anregungen auf dem Weg zur endgültigen Umsetzung der Publikationen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Ralf Heine, mit dessen Unterstützung die Ergebnisse zum Atopy Patch Test entstanden sind.

Im Hinblick auf die Datensichtung danke ich Frau Gabriele Schulz, die mir mit viel Geduld und steter Freundlichkeit bei der Zusammenstellung der Daten geholfen hat.

Herrn Dr. Marc Nocon und Herrn Dr. Michael Kulig danke ich für ihre statistische Unterstützung bei Fragen der Datenanalyse.

Ganz besonders danke ich meinem Freund für seine wertvolle Unterstützung und Geduld in dieser Zeit. Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, die mir erst meine Ausbildung und meinen beruflichen Weg ermöglicht haben.