

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

DISSERTATION

Orale Immuntherapie  
bei Kindern mit persistierender Kuhmilchallergie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nike Blankenstein

aus Engelskirchen

Datum der Promotion: 30.05.2015

# Inhalt

Abstract (Deutsch) .....	4
Abstract (English) .....	6
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Nahrungsmittelallergien .....	7
1.1.1 Prävalenz der Nahrungsmittelallergien .....	7
1.1.2 Definition der Nahrungsmittelallergien .....	8
1.1.3 Klinische Symptome bei Nahrungsmittelallergien .....	9
1.1.4 Diagnostik der Nahrungsmittelallergien .....	10
1.1.5 Therapie der Nahrungsmittelallergien .....	11
1.2 Kuhmilchallergien .....	12
1.3 Möglichkeiten der Toleranzinduktion .....	13
1.3.1 Was ist orale Toleranz und wie entsteht sie? .....	13
1.3.2 Orale Immuntherapie .....	15
1.4 Fragestellung der Arbeit .....	17
<b>2 Patienten, Material und Methodik</b> .....	<b>18</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	18
2.2 Studiendesign .....	19
2.3 Doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation .....	20
2.4 Rush-Protokoll der oralen Immuntherapie .....	22
2.5 Konventionelle orale Immuntherapie .....	23
2.6 Erhaltphase .....	23
2.7 Hautpricktest .....	24
2.8 SCORAD .....	24
2.9 Serologische Bestimmungen und Differentialblutbild .....	25
2.10 Datenverarbeitung und statistische Auswertung .....	25
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
3.1 Deskriptive Daten .....	26
3.2 Ergebnisse der DBPCFC .....	28
3.3 Ergebnisse der oralen Immuntherapie im rush-Verfahren .....	29
3.4 Ergebnisse der konventionellen oralen Immuntherapie .....	31
3.5 Ergebnisse der Erhaltphase und der Abschluss-DBPCFC .....	32
3.6 Nebenwirkungen während der oralen Immuntherapie .....	33
3.7 Immunologische Veränderungen während oraler Immuntherapie .....	35

3.8 Individuelle Studienverläufe der Patienten .....	38
3.8.1 Individueller Verlauf: Patient C1 .....	38
3.8.2 Individueller Verlauf: Patient C2 .....	39
3.8.3 Individueller Verlauf: Patient C3 .....	40
3.8.4 Individueller Verlauf: Patient C4 .....	41
3.8.5 Individueller Verlauf: Patient C6 .....	42
3.8.6 Individueller Verlauf: Patient C8 .....	43
3.8.7 Individueller Verlauf: Patient C9 .....	44
3.8.8 Individueller Verlauf: Patient C10 .....	45
3.8.9 Individueller Verlauf: Patient C11 .....	46
3.8.10 Individueller Verlauf: Patient C14 .....	47
3.8.11 Individueller Verlauf: Patient C15 .....	48
3.8.12 Individueller Verlauf: Patient C16 .....	49
3.8.13 Individueller Verlauf: Patient C17 .....	50
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>51</b>
4.1 Effektivität und Relevanz der oralen Immuntherapie im rush-Verfahren .....	51
4.2 Wer profitiert von der oralen Immuntherapie im rush-Verfahren? .....	55
4.3 Nebenwirkungen während der oralen Immuntherapie.....	56
4.4 Immunologische Veränderungen unter oraler Immuntherapie .....	58
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>60</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>61</b>
Abkürzungsverzeichnis.....	68
Eidesstattliche Versicherung .....	69
Curriculum Vitae .....	70
Publikationsliste .....	70
Danksagung .....	72

## **Abstract (Deutsch)**

**Einleitung:** Die einzig anerkannte Therapieoption bei Kuhmilchallergie ist die strikte Meidung des Allergens. Es gibt jedoch Hinweise, dass die orale Immuntherapie (OIT) eine wirksame Methode zur Behandlung von Nahrungsmittelallergien darstellt. Die konventionelle OIT erstreckt sich über viele Monate und wird meist zu Hause ohne ärztliche Aufsicht durchgeführt. Um Kindern mit einem hohen Anaphylaxierisiko einen schnelleren Schutz vor allergischen Reaktionen zu bieten, wird also ein verkürztes Steigerungsprotokoll benötigt. In dieser Studie wurde untersucht, inwieweit die sogenannte rush-OIT eine wirksame und sichere Methode zur Therapie der Kuhmilchallergie darstellt.

**Methodik:** 13 Kinder mit IgE-vermittelter Kuhmilchallergie und positiver doppelblinder placebokontrollierter Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) erhielten eine siebentägige stationäre rush-OIT mit nativer Kuhmilch. Wenn die Zieldosis von 100 bis 120 ml Kuhmilch nicht erreicht wurde, wurde die OIT nach konventionellem Steigerungsschema zu Hause fortgesetzt. Nach Erreichen der Zieldosis wurde diese über acht Wochen täglich eingenommen. Danach folgte eine zweiwöchige Pause der Gaben mit anschließender Abschluss-DBPCFC. Kuhmilchspezifische Immunglobuline wurden vor und nach der OIT bestimmt.

**Ergebnisse:** Acht von 13 Kindern tolerierten nach rush-OIT 100-120 ml Kuhmilch. Von vier Kindern, die die OIT nach konventionellem Schema fortführten, tolerierte eines nach 110 Tagen die Zieldosis. In den anderen drei Fällen wurde die Zieldosis aufgrund von Nebenwirkungen nicht erreicht. Insgesamt zehn Kinder nahmen an der Abschluss-DBPCFC teil. Hierbei lag die maximal tolerierte Menge Kuhmilch im Median bei 100 ml (Spannweite 10-145 ml) und war damit signifikant höher als bei der Anfangs-DBPCFC ( $p=0,005$ ). Vier Kinder zeigten bei der Abschluss-DBPCFC keinerlei Reaktion. Bei drei von 13 Kindern wurde die Studie wegen Nebenwirkungen vorzeitig beendet. 21 % aller Kuhmilchgaben während der rush-OIT waren mit Nebenwirkungen assoziiert, nach 1,3 % der Gaben kam es zu pulmonaler Obstruktion. In den späteren Studienabschnitten waren bei 4,3 % der Kuhmilchgaben Nebenwirkungen zu verzeichnen. Das kuhmilchspezifische IgG4 stieg während der rush-OIT signifikant an ( $p=0,008$ ), beim kuhmilchspezifischen IgE war keine signifikante Änderung zu beobachten.

**Schlussfolgerung:** Die maximal tolerierte Menge Kuhmilch konnte bei allen Studienteilnehmern durch rush-OIT erhöht werden. Insgesamt ist die rush-OIT damit

zwar eine aufwendige und nebenwirkungsreiche, aber auch erfolgversprechende Therapieoption bei persistierender Kuhmilchallergie.

## **Abstract (English)**

**Introduction:** The only accepted treatment in cow's milk allergy is strict avoidance of the allergen. However, there is evidence that oral immunotherapy (OIT) is an effective method to treat food allergy. The conventional OIT is a process spanning months, which is mostly performed at home without medical surveillance. In order to provide children with a high risk of anaphylaxis faster protection against allergic reaction, a shortened protocol is therefore needed. This study investigates if the so-called rush-OIT is an effective and secure method to treat cow's milk allergy.

**Methods:** 13 hospitalized children with IgE-mediated cow's milk allergy and a positive result in the double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) underwent a seven day long rush-OIT using native cow's milk. If the dosage of 100-120 ml cow's milk was not achieved, the OIT was continued at home following the conventional protocol. Once the goal dosage was reached, the children ingested their cow's milk dosage daily during eight weeks. Afterwards there was a two week long avoidance of cow's milk, followed by a final DBPCFC. Specific serum immunoglobulins were analyzed before and after OIT.

**Results:** Eight of 13 children tolerated 100-120 ml cow's milk after rush-OIT. Out of four children, who continued with conventional OIT, one child tolerated the goal dosage after 110 days. In the other three children the goal dosage was not achieved due to side effects. In total, 10 children participated in the final DBPCFC. In this group, the median maximal tolerated amount of cow's milk was 100 ml (range: 10-145 ml) and was therefore significantly higher than before OIT ( $p=0.005$ ). Four children exhibited no adverse reaction at the final-DBPCFC. Three of thirteen patients had to abort the study due to adverse reactions. 21 % of all cow's milk administrations during rush-OIT were accompanied by side effects, after 1.3 % of the administrations pulmonary obstruction was observed. In the later phases of the study, only 4.3 % of the cow's milk administrations were followed by side effects. The cow's milk specific IgG4 increased significantly during rush-OIT ( $p=0.008$ ), whereas the cow's milk specific IgE did not show any significant changes.

**Conclusion:** All children showed an increase in their maximal tolerated amount of cow's milk after rush-OIT. Although the rush-OIT causes a lot of side effects and effort, it may be a promising option in treating persistent cow's milk allergy.

# 1 Einleitung

Die derzeit einzig anerkannte Therapieoption bei Nahrungsmittelallergien ist die strikte Meidung des Allergens (Eigenmann, 2003). Diese birgt jedoch das Risiko von schweren allergischen Reaktionen durch versehentliche Ingestion (Flintermann et al., 2006). Alternative Therapieversuche wie die subkutane Immuntherapie (Oppenheimer et al., 1992; Nelson et al., 1997) oder die Behandlung mit humanisierten Anti-Immunglobulin-E(IgE)-Antikörpern(Ak) (Leung et al., 2003) waren zum einen aufgrund häufiger und schwerer Nebenwirkungen, zum anderen aufgrund hoher Kosten bei großem Aufwand wenig erfolgreich. Seit einiger Zeit gibt es jedoch Hinweise, dass die spezifische orale Immuntherapie (OIT) eine wirksame Methode zur Behandlung von Nahrungsmittelallergien darstellt (Patriarca et al., 2003; Meglio et al., 2004; Morisset et al., 2007; Staden et al., 2007). Hierbei wird durch allmählich steigende Gaben des betreffenden Allergens eine spezifische Toleranz induziert.

## 1.1 Nahrungsmittelallergien

### 1.1.1 Prävalenz der Nahrungsmittelallergien

Allergische Erkrankungen stellen heutzutage ein häufiges Gesundheitsproblem bei Kindern und Jugendlichen dar und zeigen weltweit eine steigende Tendenz (Masoli et al., 2004). Derzeit sind ca. 23 % der 0- bis 17-jährigen von mindestens einer Erkrankung des atopischen Formenkreises betroffen (Schlaud et al., 2007). Dazu zählen neben dem Asthma bronchiale, der allergischen Rhinokonjunktivitis und der atopischen Dermatitis auch die Nahrungsmittelallergien. Da sich diese oftmals schon im Säuglingsalter manifestieren und da bei bis zu 67 % der Kinder mit Nahrungsmittelsensibilisierung ein Asthma bronchiale oder eine allergische Rhinokonjunktivitis auftritt (Kulig et al., 1998), bieten Nahrungsmittelallergien eine gute Voraussagemöglichkeit für spätere atopische Erkrankungen.

Die in der Literatur beschriebenen Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien variieren sehr stark je nach Diagnosekriterium und Kulturkreis. So überragen die von Patienten angegebenen Nahrungsmittelallergien die durch Nahrungsmittelprovokation bestätigten um ein Vielfaches (Rona et al., 2007), und sie treten deutlich häufiger in

den Industrienationen als in Entwicklungsländern auf (Boye, 2012). Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass mehr als 2 %, aber weniger als 10 % der Bevölkerung unter einer Nahrungsmittelallergie leiden (Chafen et al., 2010). Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergien ist in den ersten Lebensjahren am größten (Bock, 1987). Kinder von atopisch vorbelasteten Eltern haben ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Nahrungsmittelallergie zu entwickeln (Schmitz et al., 2010). Die häufigsten Allergene unter den Nahrungsmitteln sind Kuhmilch (2,5 % der Gesamtbevölkerung), Hühnerei (1,3 %), Erdnuss (0,8 %), Soja und Weizen (0,4 %), Baumnüsse (0,2 %) sowie Fisch und Schalentiere (0,1 %) (Sicherer und Sampson, 2006). Bei Allergenen wie Kuhmilch und Hühnerei entwickeln die meisten Patienten im Laufe des ersten Lebensjahrzehnts eine natürliche Toleranz; Nuss- und Meeresfrüchteallergien bleiben hingegen in 20 % der Fälle auch im Erwachsenenalter noch bestehen (Sampson, 1999; Skolnick et al., 2001).

### **1.1.2 Definition der Nahrungsmittelallergien**

Unter einer Unverträglichkeitsreaktion auf ein Nahrungsmittel versteht man jede ungewöhnliche Reaktion, die aus der oralen Aufnahme bzw. dem Hautkontakt eines Nahrungsmittels in nativer oder verarbeiteter Form resultiert. Hierbei können die Reaktionen in primär toxische und nicht-toxische unterteilt werden (Sampson, 2003). Die toxischen Reaktionen werden durch Zusatzstoffe oder Mikroorganismen in der Nahrung hervorgerufen und treten bei allen exponierten Individuen auf (Sampson, 2004), wohingegen die nicht-toxischen Reaktionen nur bei hierfür prädisponierten Patienten zu beobachten sind (Sicherer et al., 2000). Ihnen können immunologische und nicht-immunologische Mechanismen zugrunde liegen. Metabolische Erkrankungen wie Enzymmangel (z.B. Laktase) gehören zu den nicht-immunologischen Reaktionen; man spricht in diesen Fällen von Nahrungsmittelintoleranzen (z.B. Laktoseintoleranz) (Sampson, 1999). Nur wenn es sich um immunologische Geschehen handelt, liegen tatsächlich Nahrungsmittelallergien vor. Diese können wiederum in IgE-vermittelte, in nicht IgE-vermittelte und in kombinierte Nahrungsmittelallergien unterteilt werden (Sampson, 2004). Die IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien sind für die Mehrzahl aller Nahrungsmittelallergien verantwortlich und kennzeichnen sich durch das Vorkommen



von Antigen-spezifischen IgE-Ak, welche zirkulierende Antigene (Ag) binden (Sampson, 2004).

### **1.1.3 Klinische Symptome bei Nahrungsmittelallergien**

Die klinischen Symptome einer Nahrungsmittelallergie sind vielfältig. Die IgE-vermittelte Sofortreaktion tritt meist innerhalb von zwei Stunden nach Allergenaufnahme auf und ist für die Mehrzahl der klinischen Symptome verantwortlich (Sampson, 2004; Sicherer und Sampson, 2006). Die Haut ist hierbei das am häufigsten betroffene Organsystem. In 90 % der Fälle treten ein orales Allergiesyndrom, Juckreiz, Flush, Urtikaria oder ein Quinckeödem auf. Bei 50-60 % der allergischen Reaktionen kommt es zu Symptomen am Magen-Darm-Trakt wie Diarrhöe, Erbrechen oder kolikartigen Krämpfen. Die Atmung ist bei ca. 20 % der allergischen Reaktionen durch Symptome wie Stridor, pulmonale Obstruktion, Husten oder Atemnot beeinträchtigt und in 5-9 % ist das Kreislaufsystem von Symptomen wie Schwindel, Blutdruckabfall, Bewusstlosigkeit bis hin zum anaphylaktischen Schock betroffen (Jäger et al., 2008).

Diese Symptome entstehen, wenn die an Mastzellen und basophile Leukozyten gebundenen nahrungsmittelspezifischen IgE-Ak mit zirkulierenden Nahrungsmittelallergenen in Kontakt kommen und diese zur Ausschüttung von Mediatoren und Zytokinen aktivieren (Sampson, 2004). Die Spätreaktionen innerhalb von 48 Stunden nach Allergenkontakt äußern sich meist in einer Ekzemverschlechterung (Heine et al. 2002; Novembre und Vierucci, 2001).

Die schwerste Form einer allergischen Reaktion ist die Anaphylaxie. Eine international einheitliche Definition von Anaphylaxie existiert allerdings bislang nicht. Klinisch gesehen handelt es sich hierbei um eine schwere systemische Reaktion auf ein Allergen, bei der zwei oder mehrere Organsysteme betroffen sind und die möglicherweise lebensbedrohliche Auswirkung hat (Brockow und Ring, 2009; Ring et al., 2010). Typischerweise entwickeln sich Symptome sehr rasch nach Allergenkontakt (zwischen wenigen Sekunden und zwei Stunden) und zuerst an der Haut und/oder am Respirationstrakt (Ring et al., 2010). Über die Hälfte aller anaphylaktischen Reaktionen in Nordamerika, Europa, Asien und Australien sind auf

Nahrungsmittelallergien zurückzuführen (Sampson, 2003; Smit et al., 2005; Brown et al., 2001). Bei Kindern sind es je nach Land sogar bis zu 80 % (Simons et al., 2004). Jedes Nahrungsmittel kann eine solche Reaktion hervorrufen, jedoch sind Erd- und Baumnüsse die häufigsten Auslöser (Burks et al., 1999; Mehl et al., 2005).

#### **1.1.4 Diagnostik der Nahrungsmittelallergien**

Die Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie beginnt mit einer umfassenden Anamnese. Aus ihr sollten das verdächtige Nahrungsmittel, die Menge des verzehrten Nahrungsmittels, die zeitliche Abfolge der Reaktion sowie mögliche Augmentationsfaktoren (körperliche Belastung, Infekte, andere bekannte Allergene) hervorgehen (Sicherer und Sampson, 2006). Des Weiteren müssen andere atopische Erkrankungen erfragt werden, da z.B. 35 % der Patienten mit atopischer Dermatitis gleichzeitig unter einer Nahrungsmittelallergie leiden (Eigenmann et al., 1998) und da gezeigt werden konnte, dass ein gleichzeitig vorhandenes Asthma bronchiale ein Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen birgt (Bock et al., 2001).

Vermutet man ein IgE-vermitteltes Geschehen, geben ein Hautpricktest und die Bestimmung von spezifischem IgE im Serum Aufschluss über eine Sensibilisierung (Sampson, 1999).

Hierbei kann die Höhe des spezifischen IgEs sowie die Größe des Quaddeldurchmessers auf ein bestimmtes Allergen hinweisen (Sporik et al., 2000), allerdings beweisen weder ein positiver Hautpricktest noch ein erhöhter IgE-Wert, dass ein Nahrungsmittel Ursache für bestehende Symptome ist, und auch ein negatives Testergebnis schließt eine Nahrungsmittelallergie nicht aus (Celik-Bilgili et al., 2005).

Eine gezielte Eliminationsdiät hat nicht nur therapeutischen, sondern auch diagnostischen Wert (Sicherer und Teuber, 2004). So kann sie vor allem bei Patienten mit einer atopischen Dermatitis aufschlussreich sein.

Der Goldstandard der Nahrungsmittelallergie-Diagnostik ist nach wie vor die doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (englisch: double-blind placebo-controlled food challenge [DBPCFC]) (Bindslev-Jensen et al., 2004). Sie sollte einem möglichst standardisierten Protokoll folgend durchgeführt werden, um

falsch positive und falsch negative Ergebnisse zu vermeiden (Niggemann und Beyer, 2007). Die zu testenden Nahrungsmittel ermitteln sich aus der Anamnese, dem Hautpricktest und den spezifischen IgE-Werten (Sampson, 2004).

### **1.1.5 Therapie der Nahrungsmittelallergien**

Bislang sind die einzig anerkannten Therapieoptionen die vollständige Allergenmeidung (Eigenmann, 2003) und die symptomorientierte Pharmakotherapie nach versehentlichem Verzehr (Ewan und Clark, 2005). Unter solch einer Eliminationsdiät kommt es jedoch nicht nur zu häufigen Diätfehlern, d.h. zu akzidenteller Ingestion des zu meidenden Nahrungsmittels mit schweren allergischen Reaktionen (Flinterman et al., 2006; Fleischer et al., 2004), sondern sie kann vor allem bei Grundnahrungsmitteln wie Kuhmilch und Hühnerei zu Fehlernährung, resultierend in Ess-, Wachstums- und Entwicklungsstörungen, führen (Christie et al., 2002; Monti et al., 2007). Des Weiteren kommt es durch die strenge Diät und die immerwährende Angst vor akzidentellem Verzehr des Allergens zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen.

Vor etwa 20 Jahren gab es die Hoffnung, Nahrungsmittelallergien mit einer subkutanen Hyposensibilisierung therapieren zu können (Oppenheimer et al., 1992; Nelson et al., 1997). Obwohl Patienten hiernach zum Teil größere Mengen des Allergens vertrugen, wurde diese Therapieidee jedoch aufgrund der hohen Rate an schweren systemischen Nebenwirkungen schnell verworfen.

Auch neuere therapeutische Ansätze wie die aus der Therapie des Asthma bronchiale bekannte Behandlung mit humanisierten monoklonalen anti-IgE-Ak (Leung et al., 2003) haben sich bis jetzt in der Therapie der Nahrungsmittelallergien noch nicht durchsetzen können. Zum einen fehlt es hier an placebokontrollierten Studien, zum anderen scheinen Kosten und Aufwand relativ hoch.

## 1.2 Kuhmilchallergien

Unter den Nahrungsmitteln stellt Kuhmilch eines der häufigsten Allergene dar (Sicherer und Sampson, 2006), wobei die Zahlen auch hier je nach Definition stark schwanken. So variiert die Prävalenz der Kuhmilchallergie bei Selbstauskunft der Patienten zwischen 1,2 % und 17 %, die durch eine Nahrungsmittelprovokation gesicherte Prävalenz liegt dagegen bei maximal 3 % der Bevölkerung (Lack, 2008). Ca. 20 % der Betroffenen leiden unter persistierenden Symptomen, 80 % der Kinder entwickeln noch vor dem Schulalter eine natürliche Toleranz (Host, 2002). Daten aus den USA lassen vermuten, dass dort die Prognose für Kuhmilchallergiker eventuell schlechter ist als lange angenommen; so haben im Durchschnitt nur 19 % der Vierjährigen, 42 % der Achtjährigen, 64 % der Zwölfjährigen und 79 % der Sechzehnjährigen eine natürliche Toleranz entwickelt (Skripak et al., 2007).

Kuhmilch ist in vielen Nahrungsmitteln wie z.B. Backwaren, Speiseeis und Schokolade enthalten. Bei 5-10 % der Allergiker reichen bereits kleinste Mengen Kuhmilchprotein ( $\leq 1$  mg), um eine allergische Reaktion auszulösen (Mofidi et al., 2000).

Unter den verschiedenen Proteinen der Kuhmilch stehen die hitzestabilen Kaseine in Bezug auf die Allergenität wahrscheinlich (Sensibilisierung in Kuhmilchallergikern 70-100 %), sicherlich aber hinsichtlich der Quantität der Kuhmilchproteine (ca. 80 % der Gesamtproteine) im Vordergrund (Shek et al., 2005; Docena et al., 1996). Man unterscheidet bei den Kaseinen vier Subklassen ( $\alpha$ S1,  $\alpha$ S2,  $\beta$  und  $\kappa$ ), wobei eine Sensibilisierung gegen nur eine Fraktion selten ist. Das Molekulargewicht beträgt ca. 24000 Dalton (Wal, 1998).

Die Molkeproteine haben einen Anteil von 20 % an der Gesamtproteinmenge und werden ebenfalls in unterschiedliche Klassen unterteilt: Das  $\beta$ -Laktoglobulin (BLG) besteht aus fünf genetischen Varianten und ist das einzige unter den Kuhmilchproteinen, das nicht zu den endogenen Bestandteilen der Muttermilch gehört. Es weist bis zu elf IgE-bindende Epitope auf und hat ein Molekulargewicht von ca. 18000 Dalton. 50-80 % der Kuhmilchallergiker sind gegen BLG sensibilisiert. Gegen das  $\alpha$ -Laktalbumin ist bei 40-50 % der Patienten eine Sensibilisierung

nachweisbar, allerdings liegt sein Anteil in der Kuhmilch nur bei 2-5 % (Jäger et al., 2008).

Sämtliche IgE-bindenden Epitope der Kaseine wie auch der Molkeproteine konnten mittlerweile identifiziert werden (Beyer, 2003).

Wie bei den anderen Nahrungsmittelallergien ist auch bei Kuhmilchallergie strikte Diät die einzig anerkannte Therapieoption, jedoch muss bei Kindern ein Kuhmilchersatz gewährleistet werden. Infrage kommen hierfür extensiv hydrolysierte Formulae oder ab dem ersten Lebensjahr auch Sojamilch (Beyer et al., 2007).

## **1.3 Möglichkeiten der Toleranzinduktion**

### **1.3.1 Was ist orale Toleranz und wie entsteht sie?**

Orale Toleranz ist definiert als ein spezifisches, immunologisches Nichtreagieren auf die Konfrontation mit einem oral aufgenommenen Ag (Garside und Mowat, 1997; McSorley und Garside, 1999; Weiner, 1997).

Der Mechanismus der oralen Toleranzentwicklung ist jedoch noch wenig verstanden. Es gibt mehrere Hypothesen, wie es zu einer fehlenden Nahrungsmitteltoleranz kommt. Abgesehen von dem Ag selbst spielen vermutlich die Art und Weise der Antigenpräsentation und das lokale Mikromilieu, in dem das Ag präsentiert wird, eine wichtige Rolle. Das Ag wird von antigenpräsentierenden Zellen (APZ) aufgenommen und proteolytisch in kleine Peptidfragmente zerlegt. Diese Peptide werden von Haupthistokompatibilitätsantigenen (englisch: Human Leucocyte Antigen [HLA]) auf der Zelloberfläche den T-Zellen dargeboten (Heath et al., 2004). Die HLA-Antigene liegen im Major Histocompatibility Complex [MHC] Genlocus und werden daher MHC-Moleküle genannt. Dendritische Zellen (DZ) werden als die wichtigsten APZ betrachtet (Steinmann und Banchereau, 2007; Banchereau und Steinmann, 1998). Makrophagen und B-Zellen dienen aber auch als APZ. Der Aktivierungsstatus der APZ ist entscheidend dafür verantwortlich, ob T-Zellen, die mit Hilfe ihres antigenspezifischen T-Zellrezeptors den MHC-Peptidkomplex erkennen, aktiviert oder tolerisiert werden (Probst et al., 2003). Eine aktivierte APZ exprimiert T-Zell-kostimulatorische Moleküle wie CD80 und aktiviert T-Zellen. Eine nicht aktivierte APZ exprimiert keine kostimulatorischen Moleküle. In diesem Fall wird die T-Zelle

entweder anerg oder sie stirbt. Anerg bedeutet, dass die T-Zelle nicht mehr funktionstüchtig ist und nicht mehr auf das Antigen reagieren kann (Schwartz, 2003). T-Zellen werden grob in CD4<sup>+</sup> Helfer und CD8<sup>+</sup> zytotoxische T-Zellen unterteilt. CD8<sup>+</sup> T-Zellen erkennen das von MHC-I-Molekülen dargebotene Peptidantigen; CD4<sup>+</sup> T-Zellen erkennen das von MHC II Molekülen dargebotene Peptidantigen (Janeway et al., 2002).

Bei Nahrungsmittelallergien spielen die CD4<sup>+</sup> T-Zellen eine wichtige Rolle. Sie lassen sich in mehrere Untergruppen wie Th1, Th2 und regulatorische T-Zellen unterteilen (Mosmann und Coffman, 1989; Zhu und Paul, 2008). Die Th2-Zellen sind für die IgE-Produktion durch die B-Zellen nötig und nehmen daher eine zentrale Rolle bei der Nahrungsmittelallergie ein (Shah und Walker, 2002; Bohle, 2004; Prioult und Nagler-Anderson, 2005). Man kann daher davon ausgehen, dass bei einer Kuhmilchallergie eine kuheiweißspezifische Th2-Zelle durch eine aktivierte APZ aktiviert wurde und fortan bei Erkennung des Antigens ebenfalls kuheiweißspezifische B-Zellen zur IgE-Produktion anregt. Eine weitere Hypothese besteht darin, dass regulatorische T-Zellen normalerweise unerwünschte T-Zellaktivierung verhindern, dies aber im Fall einer Allergie unzureichend tun (Strobel und Mowat, 2006; Saurer und Mueller, 2009; Coombes und Maloy, 2007). Eine weitere interessante Überlegung besagt, dass die Antigenmenge darüber bestimmt, ob Immunität oder Toleranz induziert wird (Akdis, 2006). So ist seit langem bekannt, dass sowohl eine sehr hohe als auch eine sehr niedrige Antigenmenge Toleranz induzieren kann (Leech und Mitchison, 1976).

Lange Zeit ging man davon aus, dass die Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen stets auf oralem Wege, d.h. im Gastrointestinaltrakt, stattfindet. Eine neuere Hypothese besagt, dass die allergische Sensibilisierung über die Haut erfolgt: In der Umgebung vorhandene Spuren von Nahrungsmitteln durchdringen die Hautbarriere und werden von Langerhanszellen aufgenommen. Es folgt die Th2-Aktivierung und IgE-Produktion durch B-Zellen. Im lymphatischen Gewebe des Gastrointestinaltraktes kann dagegen bei frühem Kontakt mit einer relevanten Nahrungsmittelmenge durch eine Th1- und regulatorische T-Zell-Antwort orale Toleranz induziert werden (Lack, 2008). Entscheidend für das tatsächliche Auftreten einer Allergie ist wahrscheinlich die Balance und das zeitliche Zusammenspiel zwischen kutanem und oralem Allergenkontakt (Lack, 2008). Insgesamt ist die Frage, durch welche Mechanismen Nahrungsmittelallergien

entstehen, noch nicht hinreichend geklärt. Ein besseres Verständnis darüber, wie Toleranz entsteht und weshalb häufig unzureichende Toleranz vorliegt, sollte bessere Therapiemöglichkeiten zur Toleranzinduktion erlauben.

### **1.3.2 Orale Immuntherapie**

Das Prinzip der OIT zur Behandlung von Nahrungsmittelallergien blickt bereits auf eine über 100-jährige Geschichte zurück. So wurde der Begriff der oralen Desensibilisierung bereits im Jahre 1905 erstmalig von Finkelstein erwähnt. Dieser verabreichte damals Säuglingen mit Kuhmilchunverträglichkeit täglich zwei bis drei Tropfen Kuhmilch und steigerte die Menge dann je nach Verträglichkeit (Finkelstein, 1905). In den darauffolgenden Jahren wurden mehrere Fallberichte veröffentlicht, in denen die OIT als wirksame Therapie bei schwer zu meidenden Nahrungsmitteln empfohlen wurde (Edwards, 1940). Trotz dieser interessanten Daten blieb die strikte Eliminationsdiät weiterhin Schwerpunkt in der Therapie der Nahrungsmittelallergien (Staden et al., 2006) und die ersten Studien zur OIT erfolgten erst in den 80er Jahren (Patriarca et al., 1984; Wüthrich und Hofer, 1986). In den letzten Jahren erfolgten dann größere und zum Teil kontrollierte Studien, die eine gute Wirksamkeit bei sehr unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil zeigten.

In einer Studie erhielten 59 Patienten mit Allergien gegen unterschiedliche Nahrungsmittelallergene (Kuhmilch, Hühnerei, Fisch u.a.) eine drei- bis zehntonatige OIT (Patriarca et al., 2003). Eine 16 Patienten umfassende Kontrollgruppe führte weiterhin strikte Eliminationsdiät. Das Alter der Patienten in der OIT-Gruppe lag zwischen drei und 55 Jahren, 32 Patienten waren jünger als 16 Jahre. 83 % der Probanden waren nach OIT tolerant, insgesamt zeigten 51 % unter OIT milde Nebenwirkungen, die mit Antihistaminika gut zu kontrollieren waren (Patriarca et al., 2003).

In einer anderen Studie konnten von 21 Kindern mit IgE-vermittelter Kuhmilchallergie 71 % während einer sechsmonatigen OIT auf 200 ml Kuhmilch gesteigert werden, 14 % vertrugen 40-80 ml und weitere 14 % konnten aufgrund von Nebenwirkungen nicht gesteigert werden (Meglio et al., 2004). Das Alter der Kinder lag bei fünf bis zehn Jahren, eine Kontrollgruppe gab es nicht. Die erfolgreich therapierten Kinder

zeigten nach der OIT sowohl verminderte spezifische IgE-Titer als auch eine Reduktion der Hautreagibilität im Hautpricktest (Meglio et al., 2004).

In einer weiteren, randomisierten Studie vertrugen 89 % (24 von 27) der eingeschlossenen Kuhmilchallergiker (Alter im Median 2,5 Jahre) nach einer sechsmonatigen OIT über 200 ml Kuhmilch. Jedoch waren Patienten mit einer Reaktionsdosis <60 ml Kuhmilch während der Nahrungsmittelprovokation, d.h. Patienten mit potentiell schwererer Kuhmilchallergie, von der Studie ausgeschlossen (Morisset et al., 2007).

Ebenfalls im Rahmen einer randomisierten Studie erhielten 25 von 45 Kindern (Alter im Median 2,5 Jahre) eine OIT mit Kuhmilch bzw. Hühnerei (Staden et al., 2007). 36 % der Kinder waren in der abschließenden Nahrungsmittelprovokation tolerant gegenüber dem Allergen („responder“). 12 % der Kinder vertrugen im Rahmen der OIT die Höchstdosis; nach einer erneuten Eliminationsdiät zeigten die Kinder jedoch eine positive Nahrungsmittelprovokation („responder with regular intake“). 16 % der Kinder tolerierten nach OIT zwar nicht die Höchstdosis, aber eine höhere Dosis als vor der OIT („partial responder“). 36 % der Kinder mussten die OIT aufgrund wiederholter Nebenwirkungen in Form allergischer Reaktionen beenden („non-responder“). In der Kontrollgruppe war zu Studienende ebenfalls bei 35 % der Probanden eine Toleranz gegenüber dem entsprechenden Allergen zu beobachten, sodass davon ausgegangen werden muss, dass die „responder“ der OIT-Gruppe lediglich eine natürliche Toleranz entwickelten (Staden et al., 2007).

Um sicherer zwischen natürlicher Toleranzentwicklung und der durch OIT erworbenen Toleranz zu unterscheiden und darüber hinaus einen schnelleren Schutz vor Reaktionen nach Diätfehlern zu gewährleisten, wird ein verkürztes Steigerungsschema, ein sogenanntes rush-Protokoll benötigt. Hierzu sind bisher jedoch nur wenige Daten bekannt. In einem Einzelfallbericht konnte bei einem zwölfjährigen Mädchen, das zuvor auf kleinste Mengen Kuhmilch mit generalisierten Urtikaria und Quinckeödem reagierte, im Rahmen eines rush-Protokolls innerhalb von fünf Tagen die Kuhmilchverträglichkeit auf eine Dosis von 200 ml gesteigert werden. Die Steigerungsphase erfolgte in diesem Fall stationär (Bauer et al., 1999). Ein weiterer Fallbericht beschreibt eine rush-OIT bei einer 38-jährigen Erdnussallergikerin. Innerhalb von sieben stationären Tagen konnte bei der Patientin die maximal tolerierte Dosis Erdnuss von fünf auf 40 g gesteigert werden (Patriarca



et al., 2006). Klinische Studien zur rush-OIT, die ein größeres Patientenkollektiv umfassen, fehlten zu Beginn der vorliegenden Arbeit jedoch.

#### **1.4 Fragestellung der Arbeit**

Die Ergebnisse der oben zitierten Studien erlauben die Hypothese, dass Individuen mit Kuhmilchallergie gegenüber Kuhmilch toleriert werden können. Die OIT stellt somit eine vielversprechende Therapieoption für Kuhmilchallergiker dar. Aus den bisherigen Studien wurde deutlich, dass eine OIT bei jüngeren Kindern (unter drei Jahren) aufgrund der hohen Rate an spontaner Toleranzentwicklung nicht sinnvoll ist. Ebenfalls scheint der zeitliche Rahmen nicht optimal. So erstreckte sich die Steigerungsphase der OIT in den bisherigen Studien über mehrere Monate und musste so zu Hause, allein unter elterlicher Aufsicht, durchgeführt werden. Besonders bei Kindern mit schweren allergischen Reaktionen in der Anamnese scheint dies risikoreich, und es besteht der dringende Bedarf nach einem verkürzten Protokoll. Ziel dieser Arbeit war es daher zu untersuchen, ob sich durch eine rush-OIT bei Kuhmilchallergikern eine Kuhmilchtoleranz erreichen lässt, die einen ausreichenden Schutz vor allergischen Reaktionen gewährleistet.

## 2 Patienten, Material und Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

Es wurden Kinder im Alter von drei bis 18 Jahren mit IgE-vermittelter Kuhmilchallergie in die Studie aufgenommen. Endgültige Einschlusskriterien waren:

- eine positive DBPCFC
- eine Sensibilisierung, definiert als:
  - ein spezifischer IgE-Wert  $\geq 0.35$  kU/l oder
  - ein positiver Hautpricktest (s.u.)

Grund für Ausschluss war:

- ein instabiles Asthma bronchiale
- ein starke atopische Dermatitis (SCORAD  $\geq 50$ )
- eine spezifische Immuntherapie gegen Inhalationsallergene

Die Rekrutierung und die Untersuchungen der Studienteilnehmer fanden zwischen September 2006 und Juni 2009 in der pädiatrischen Klinik für Allergologie und Pulmologie der Charité, Standort Benjamin Franklin Klinikum, statt und erfolgten mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Charité zu Berlin.

## 2.2 Studiendesign

Die erste Untersuchung (V0) beinhaltete ein ausführliches Aufklärungsgespräch, eine körperliche Untersuchung einschließlich Erhebung des SCORAD-Scores (s.u.), eine Blutentnahme zur IgE-Bestimmung und einen Hautpricktest. Kinder, die zusätzlich an einem Asthma bronchiale litten, erhielten eine Untersuchung der Lungenfunktion. Während der folgenden sechs bis acht Wochen wurde wie zuvor eine strikte Eliminationsdiät fortgeführt (Abb. 1). Nach diesem Zeitraum erfolgte die stationäre Aufnahme. Hier wurde zu Beginn des Aufenthalts (V1) die Erhebung des Untersuchungsstatus, der Hautpricktest und, beim Legen des intravenösen Zugangs, die Blutentnahme wiederholt. Anschließend erhielten alle Kinder eine DBPCFC (Abb. 1).

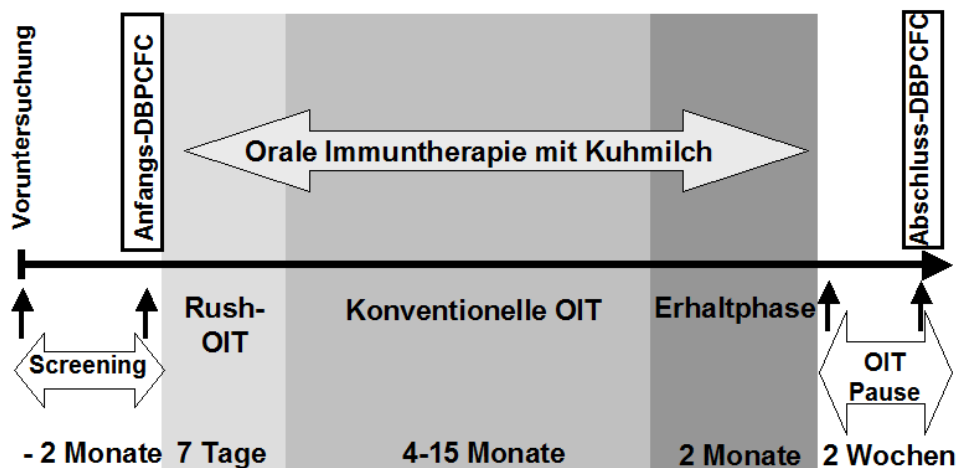


Abb. 1: Studienprotokoll. *Schwarze Pfeile*, V0-V3 (Vorstellung in der Klinik zur Erhebung der Anamnese und des körperlichen Status, zur Blutentnahme und zum Haut-Prick-Test).

## 2.3 Doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation

Zur Überprüfung der klinischen Relevanz der Kuhmilchallergie sowie zur Ermittlung der individuellen Reaktionsdosis wurde bei allen Patienten eine DBPCFC durchgeführt. Die Kinder erhielten an zwei Tagen halbstündlich maximal je sieben titrierte Gaben in steigender Dosierung (Tab. 1). Während des Placebo-Tages enthielten die Gaben reine Sojamilch, während des Verum-Tages wurde die Kuhmilch mit Sojamilch und ggf. reinem Kakaopulver 1:1 verblindet. Hierbei lag der Kuhmilchgehalt der verschiedenen Dosen zwischen 0,1 und 145 ml frischer pasteurisierter Kuhmilch mit einem Fettgehalt von 3,5 %. Kam es unter den Verumgaben zu keiner allergischen Reaktion, wurde an einem weiteren Tag die kumulative Menge Kuhmilch repetitiv gegeben, da bis zu 10 % der allergischen Kinder erst bei der kumulativen Dosis eine Reaktion zeigen (Niggemann et al., 2012).

**Tabelle 1: Dosierungsstufen der DBPCFC**

<b>Tag</b> <b>Dosis</b>	<b>Verum:</b> KM/Sojamilch 1:1	<b>Placebo:</b> Sojamilch
1.	0.2 ml (1:1) ( $\approx$ 3,3 mg KM-Protein)	0.2 ml
2.	0.6 ml (1:1) ( $\approx$ 10 mg KM-Protein)	0.6 ml
3.	2.0 ml (1:1) ( $\approx$ 33,3 mg KM-Protein)	2.0 ml
4.	6.0 ml (1:1) ( $\approx$ 100 mg KM-Protein)	6.0 ml
5.	20 ml (1:1) ( $\approx$ 333 mg KM-Protein)	20 ml
6.	60 ml (1:1) ( $\approx$ 1000 mg KM-Protein)	60 ml
7.	200 ml (1:1) ( $\approx$ 3333 mg KM-Protein)	200 ml
repetitive Gabe am Folgetag	290 ml (1:1) ( $\approx$ 4833 mg KM-Protein)	290 ml

Alle Kinder erhielten vor Beginn der Provokation einen intravenösen Zugang, und Medikamente wie Antihistaminika, Salbutamol, Cortison und Adrenalin standen stets bereit. Kamen diese zum Einsatz, wurde am darauffolgenden Tag die Provokation bzw. die OIT pausiert. Weitere Voraussetzungen waren ein Pausieren bzw. Absetzen von Antihistaminika und Cortisonpräparaten mindestens 48 Stunden vor Beginn der Provokation.

Die Provokation wurde dann als positiv gewertet und abgebrochen, wenn es unter den Verumgaben zu einer klinischen Reaktion mit objektiven Symptomen vom Soforttyp kam und wenn die Placebogaben ohne Reaktionen vertragen wurden.

In Anlehnung an die Schweregradeinteilung allergischer Reaktionen nach Sampson (2003) und Rolinck-Werninghaus (2012) erfolgte die Einteilung der Symptome in fünf Schweregrade (Tab. 2). Bei einer Kombination unterschiedlicher Symptome bestimmte das schwerwiegendste Symptom den Schweregrad.

**Tab. 2: Modifizierte Einteilung der nahrungsmittelbedingten anaphylaktischen Reaktionen in Schweregrade nach Sampson (2003) und Rolinck-Werninghaus (2012).**

Grad	Symptome
1	lokalisierte Hautsymptome (Flush, Pruritus, Urtikaria, Angioödem, OAS), Blähungen
2	generalisierte Hautsymptome (Flush, Pruritus, Urtikaria, Angioödem), Übelkeit, Schnupfen, verstopfte Nase, 1 x Erbrechen
3	ggf. Grad 1 oder 2 <b>plus</b> repetitives Erbrechen, Diarrhöe, Fließschnupfen, Husten, psychomotorische Veränderungen und/oder Angst
4	ggf. Grad 1, 2 oder 3 <b>plus</b> Heiserkeit, bellender Husten, Atemnot, Giemen, Zyanose, leichter Blutdruckabfall, leichte Benommenheit und/oder Panikgefühl
5	ggf. Grad 1, 2, 3 oder 4 <b>plus</b> Verlust der Darmkontrolle, Atemstillstand, schwere Bradykardie, Blutdruckabfall und/oder Bewusstlosigkeit

## 2.4 Rush-Protokoll der oralen Immuntherapie

Im direkten Anschluss an die DBPCFC wurde mit der ca. siebentägigen rush-OIT begonnen (Abb. 1). Angefangen mit einem Hundertstel der DBPCFC-Reaktionsdosis, erhielten die Kinder in zweistündigem Abstand bis zu fünf Gaben Kuhmilch pro Tag, wobei die Menge an verabreichter Kuhmilch mit jeder Gabe verdoppelt wurde (Tab. 3). Traten unter einer bestimmten Dosis Nebenwirkungen auf, so wurde im nächsten Schritt die Dosis nicht erhöht, sondern je nach Schweregrad der Reaktion entweder wiederholt gegeben oder reduziert und dann je nach Verträglichkeit ggf. wieder erhöht. Eine repetitive Gabe erfolgte nach subjektiven Symptomen wie dem oralem Allergiesyndrom oder Bauchschmerzen. Traten Hautsymptome wie generalisierte Urtikaria oder Angioödeme auf, wurde die Kuhmilchgabe im nächsten Schritt um eine Stufe reduziert. Waren zwei oder mehr Organsysteme von Nebenwirkungen betroffen oder erlebte das Kind respiratorische Symptome, wurde die Kuhmilchgabe im nächsten Schritt um zwei Stufen reduziert. Ziel der rush-OIT war es, die Kuhmilchverträglichkeit der Kinder so in einem Zeitraum von sieben Tagen auf eine Dosis von 100-120 ml zu steigern. Bei Erreichen der Zieldosis wurden die Kinder in die achtwöchige Erhaltphase entlassen.

**Tabelle 3: OIT-Steigerungsschema**

Dosisstufe	Verdünnung	OIT-Menge (ml)	Äquivalent KM (ml)	Äquivalent KM-Protein (mg)
1	1:1000	0,3	0,0003	0,01
2	1:1000	0,7	0,0007	0,023
3	1:1000	1,5	0,0015	0,05
4	1:100	0,3	0,003	0,1
5	1:100	0,7	0,007	0,23
6	1:100	1,5	0,015	0,5
7	1:10	0,3	0,03	1,0
8	1:10	0,7	0,07	2,3
9	1:10	1,5	0,15	5
10	1:2	0,6	0,3	10
11	1:2	1,4	0,7	23
12	1:2	3,0	1,5	50
13	1:2	6,0	3,0	100
14	1:2	12,0	6,0	200
15	1:2	30,0	15,0	500
16	1:2	60,0	30,0	1000
17	1:2	100,0	50,0	1667
18	1:2	140,0	70,0	2333
19	1:2	180,0	90,0	3000
20	1:2	240,0	120,0	4000

Während der gesamten Steigerungsphase behielten die Patienten einen intravenösen Zugang, und die Notfallmedikamente lagen stets bereit. Die Behandlung der Symptome erfolgte nach einem einheitlichen Notfallbehandlungsplan.

## **2.5 Konventionelle orale Immuntherapie**

Die Kinder, die nach der rush-OIT nicht mindestens 100 ml Kuhmilch vertrugen, wurden mit ihrer individuellen Maximaldosis entlassen und stellten sich in zwei- bis vierwöchigem Abstand für weitere Steigerungen in unserer Tagesklinik vor. Dem gleichen Steigerungsschema folgend erhielten sie eine bis drei Gaben Kuhmilch pro Steigerungstag. Zwischen den jeweiligen Steigerungstagen nahmen die Kinder die von ihnen tolerierte Menge Kuhmilch täglich zu Hause ein. Um Nebenwirkungen vorzubeugen, wurden die Kuhmilchgaben während Infektionen oder starker Belastung durch weitere Allergene, z.B. in der Pollensaison, für einige Tage auf 50 % der tolerierten Menge reduziert. Aus demselben Grund wurden die Patienten angeleitet, nach Einnahme der Kuhmilchdosis drei Stunden lang körperliche Belastung zu meiden.

## **2.6 Erhaltphase**

Nach dem Erreichen der Zieldosis nahmen die Kinder diese täglich über acht Wochen ein. Ein- bis zweimal wöchentlich hielten wir telefonische Rücksprache mit den Eltern; bei akuten Reaktionen konnten die Eltern über eine 24-Stunden-Hotline jederzeit einen ärztlichen Studienmitarbeiter erreichen und konsultieren.

Nach acht Wochen stellten sich die Kinder ambulant vor (V2) und nochmals wurden eine Blutentnahme und ein Hautpricktest durchgeführt, um den Verlauf des IgE-Wertes beurteilen zu können. Um die Permanenz der erworbenen Toleranz zu untersuchen, erhielten die Patienten nach einer erneuten zweiwöchigen Eliminationsdiät abermals eine Kontrolle des IgE-Wertes sowie eine DBPCFC. Diese wurde über zwei Tage ambulant durchgeführt (V3) (Abb. 1).

## 2.7 Hautpricktest

Eine Sensibilisierung gegenüber Kuhmilchproteinen wurde durch einen Hautpricktest nachgewiesen. Hierzu wurde an markierten Stellen des volaren Unterarms je ein Tropfen der folgenden Substanzen aufgetragen:

1. frische pasteurisierte Kuhmilch mit einem Fettgehalt von 3,5 %
2. positive Kontroll-Lösung (Histamindihydrochlorid)
3. negative Kontroll-Lösung (0,9 % Kochsalzlösung)

Mithilfe einer Prick-Lanzette (ALK-Scherax) wurden diese Substanzen in die Epidermis des Unterarms gestochen. Beurteilt wurde die Quaddelgröße nach 15 Minuten. Der Test wurde dann als positiv bewertet, wenn die Reaktion auf die Negativkontrolle  $\leq 1$  mm war, die Quaddel der Positivkontrolle einen Mindestdurchmesser von 3 mm aufwies und der Durchmesser der von der Kuhmilch verursachten Quaddel mindestens 60 % der Größe der Quaddel der Positivkontrolle betrug. Des Weiteren mussten Antihistaminika mindestens 48 Stunden vor Testbeginn abgesetzt werden.

## 2.8 SCORAD

Der Hautstatus wurde mittels des SCORAD-Scores erhoben. Hierbei werden das Ausmaß der betroffenen Hautareale, die Qualität der Hauteffloreszenzen und die subjektiven Symptome (Juckreiz, Schlafstörungen) durch Anwendung einer mathematischen Formel unterschiedlich stark berücksichtigt. Die Intensität der atopischen Dermatitis wird in einem Zahlenwert angegeben. Werte bis 25 sprechen für eine milde atopische Dermatitis, Werte von 26 bis 50 für eine mittlere und Werte über 50 für eine starke Ausprägung.



## **2.9 Serologische Bestimmungen und Differentialblutbild**

Die Patientenseren wurden durch Anwendung des Phadia CAP-Systems FEIA® (Phadia-Diagnostics, Uppsala, Schweden) auf ihre Konzentration von unspezifischen und kuhmilchspezifischen IgE-Ak sowie von kuhmilchspezifischen Immunglobulin-G4-Ak untersucht und analysiert. Der Cut-Off Point des IgEs lag bei 0,35 kU/l, der des Immunglobulin-G4 (IgG4) bei 135 mg/dl, sodass vorhandene Antikörper bei Werten <0,35 kU/l bzw. <135 mg/dl nicht erfasst wurden.

Differentialblutbilder wurden aus EDTA-Vollblut (venöses Blut) mittels automatischer Zellzählung (Sysmex XE-2100®; SysmexCorp, Kobe, Japan) erstellt.

## **2.10 Datenverarbeitung und statistische Auswertung**

Nach Ablauf der Studie wurden die Patientendaten deskriptiv ausgewertet und grafisch dargestellt. Metrische Daten wurden durch Medianwerte mit Spannweiten, nominale Daten in Anzahl (n) und Anteil (%) angegeben. Bei abhängigen Stichproben wie z.B. den DBPCFC-Reaktionsdosen, den IgE- und IgG4-Werten und den Pricktestergebnissen jeweils vor und nach OIT wurden Veränderungen mittels des Wilcoxon-Tests auf Signifikanz überprüft. Um die Korrelation zwischen der maximaltolerierten Menge Kuhmilch nach rush-OIT und der Höhe der kuhmilchspezifischen IgE-Werte bzw. der Quaddelgröße beim Kuhmilchpricktest zu berechnen, wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet.

Zur Datenverarbeitung und statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS (Version 16.0 für Windows; SPSS Inc, Chicago, Ill) benutzt. Als statistisch signifikant betrachtet wurde ein zweiseitiger p-Wert kleiner als 0,05.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Daten

Es wurden zunächst 17 Kinder in die Studie eingeschlossen, von denen drei Kinder während der Nahrungsmittelprovokation Kuhmilch tolerierten. Ein Kind kündigte die Teilnahme an der Studie vor der Nahrungsmittelprovokation wegen eines kurzfristigen Umzugs ins Ausland. Dreizehn Kinder zeigten während der Nahrungsmittelprovokation eine positive Reaktion und begannen daraufhin mit der rush-OIT (Abb. 1 und 2).

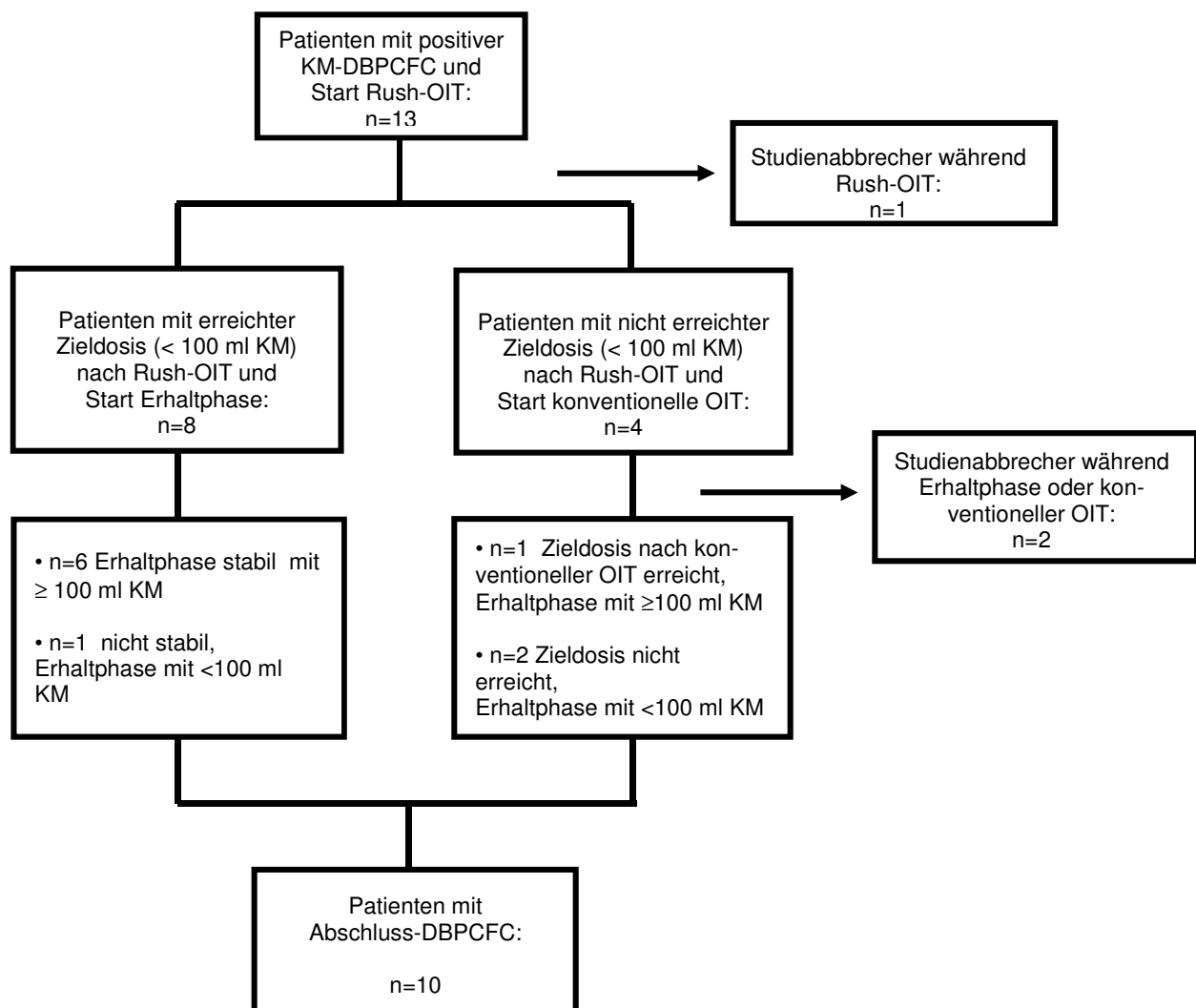


Abb. 2: Fließdiagramm über alle in die Studie eingeschlossenen kuhmilchallergischen Kinder.

Diese 13 Kinder sind in Tabelle 4 charakterisiert. Insgesamt sprechen die Daten für ein hohes Anaphylaxierisiko in der Probandengruppe. So waren z.B. bei 92 % der Kinder allergische Reaktionen infolge versehentlicher Ingestion von Kuhmilch vor Studienbeginn anamnestisch zu eruieren. Teilt man diese nach Tabelle 2 ein, so erlebte ein Kind eine Reaktion des Schweregrads 5 und sechs der 13 Kinder hatten mindestens eine Reaktion des Schweregrads 4. Bei einem Kind war der ebenfalls kuhmilchallergische Bruder nach versehentlicher Ingestion von Kuhmilch an einem anaphylaktischen Schock verstorben.

**Tabelle 4: Deskriptive Daten der StudienteilnehmerInnen**

<b>Patientenkollektiv</b>	
<b>Anzahl der Patienten, n=</b>	<b>13</b>
<b>Alter: Median Jahre (Spannweite)</b>	<b>6,79 (3,4-13,67)</b>
<b>Geschlecht, männlich: % (n=)</b>	<b>54 (7)</b>
<b>Asthma: % (n=)</b>	<b>85 (11)</b>
<b>Atopische Dermatitis: % (n=)</b>	<b>77 (10)</b>
<b>Allergische Rhinokonjunktivitis: % (n=)</b>	<b>23 (3)</b>
<b>Positive Anamnese von akzidenteller Ingestion: % (n=)</b>	<b>92 (12)</b>
<b>KM spezifisches IgE: Median kU/l (Spannweite)</b>	<b>12,9 (0,77-94,5)</b>
<b>KM spezifischer Hautpricktest: Median mm (Spannweite)</b>	<b>7,5 (5,5-13,5)</b>
<b>Eosinophilie: % (n=)</b>	<b>69 (9)</b>
<b>Sensibilisierung gegen weitere Allergene: % (n=)*</b>	<b>85 (11)</b>

\* Spezifisches IgE gegen Erdnuss, Haselnuss, Birke, Lieschgras, Beifuss oder Hausstaub >0,35 kU/l.

Insgesamt zehn der 13 Kinder, die mit der OIT begannen, durchliefen das gesamte Studienprotokoll (Abb. 2). Drei Kinder beendeten die OIT vorzeitig. Hierbei wurde die OIT bei zwei Kindern aufgrund wiederholter Nebenwirkungen während der Erhaltphase bzw. während der konventionellen OIT durch einen Studienarzt abgebrochen. Ein Kind beendete die Therapie auf eigenen Wunsch während der rush-OIT aus Angst vor weiteren Nebenwirkungen, nachdem im Rahmen der Anfangs-DBPCFC und der rush-OIT allergische Nebenwirkungen aufgetreten waren.

### **3.2 Ergebnisse der DBPCFC**

Bei 17 durchgeführten DBPCFCs zeigten 13 Kinder objektive allergische Symptome. Die Reaktionsdosis lag hierbei im Median bei 30 ml Kuhmilch (Spannweite: 0,1 ml bis 145 ml). Eine Einteilung der allergischen Reaktionen nach Tabelle 2 ergab im Falle dieser 13 Kinder Folgendes: Insgesamt acht Kinder zeigten eine Reaktion zweiten Grades, zwei Kinder eine Reaktion dritten Grades und drei Kinder eine Reaktion vierten Grades. In insgesamt fünf Fällen kamen Notfallmedikamente zum Einsatz. Zweimal wurde eine Dreifachkombination aus Cortison, Antihistaminika und Salbutamol verabreicht, ebenfalls zwei Kinder erhielten eine Zweifachkombination aus Cortison und Antihistaminika, und ein Kind wurde lediglich mit Cortison therapiert. In allen Fällen waren sämtliche allergische Symptome unter der Notfallmedikation rückläufig.

### 3.3 Ergebnisse der oralen Immuntherapie im rush-Verfahren

Zwölf von 13 Patienten beendeten den ersten Teil der Studie – die rush-OIT (Abb. 2). Jedes Kind erhielt hierbei im Mittel 18 Einzeldosen Kuhmilch (Spannweite: 4-43 Dosen) innerhalb von sieben stationären Tagen (Spannweite: 2-12 Tage). Beginnend mit einem Hundertstel der durch die Anfangs-DBPCFC ermittelten Reaktionsdosis wurden die Kuhmilchgaben nach unserem Steigerungsschema (Tab. 3) erhöht. Hierbei erreichten acht von zwölf Kindern die Zieldosis von 100-120 ml Kuhmilch (Abb. 3). Vier von zwölf Kindern konnten die Zieldosis aufgrund wiederholt aufgetretener Nebenwirkungen nicht erreichen und wurden mit einer individuellen Maximaldosis von weniger als 100 ml Kuhmilch nach Hause entlassen. Von diesen vier Kindern war bei dreien die maximal tolerierte Kuhmilchdosis nach der rush-OIT höher als bei der Anfangs-DBPCFC und nur bei einem Kind war sie unverändert (Abb. 3). Insgesamt ist bei den zwölf Kindern damit eine signifikante und klinisch relevante Steigerung der maximal tolerierten Kuhmilchdosis nach der rush-OIT (Median: 100 ml, Spannweite: 3-120 ml) zu verzeichnen ( $p=0,007$ ).

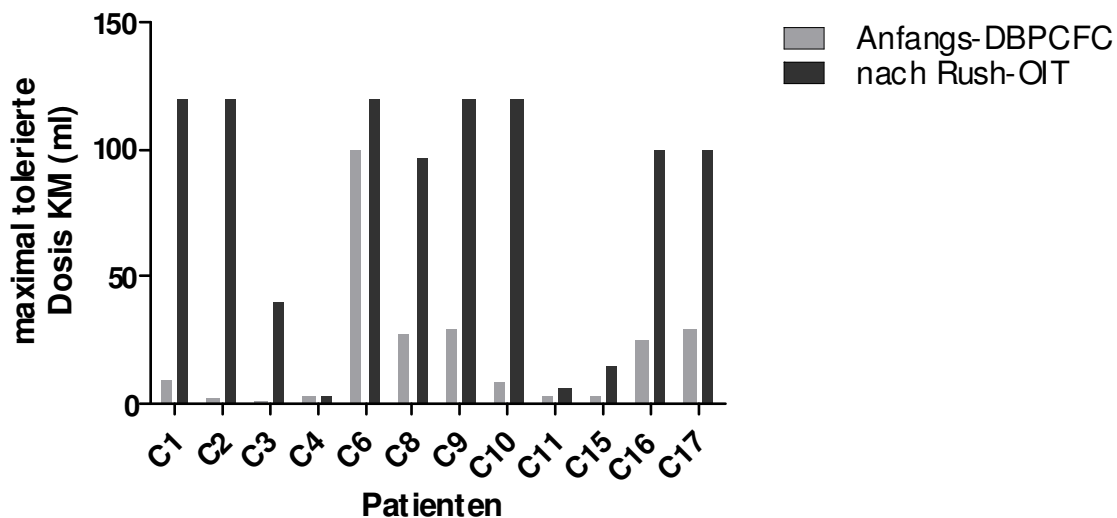


Abb. 3: Dargestellt ist die maximal tolerierte Menge Kuhmilch vor (helle Säule) und nach (dunkle Säule) der OIT für jeden einzelnen Patienten. Die Daten der Patienten C1-C11 sind bereits von Staden et al. (2008) publiziert.

Vergleicht man dagegen die Reaktionsdosis der Anfangs-DBPCFC (Median: 30 ml, Spannweite: 0,1-145 ml) mit der Dosis, die unter der rush-OIT eine allergische Reaktion auslöste (Median: 10 ml, Spannweite: 0,0024-100 ml), so ist keine signifikante Änderung der Reaktionsdosis zu beobachten ( $p=0,484$ ).

Zwischen der Menge der maximal tolerierten Kuhmilchdosis nach rush-OIT und der Höhe des kuhmilchspezifischen IgEs bei den einzelnen Kindern bestand kein direkter Zusammenhang (Abb. 4A). Auch die Quaddelgröße des Kuhmilch-Pricktests bei den einzelnen Kindern korrelierte nicht mit der maximal tolerierten Kuhmilchdosis nach rush-OIT (Abb. 4B).

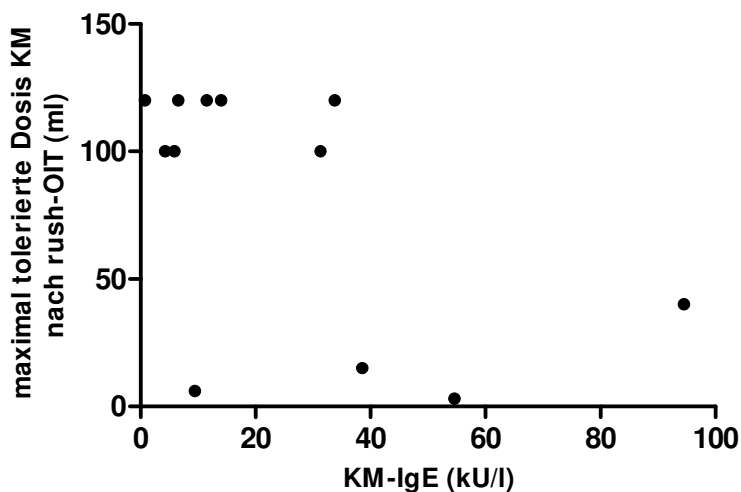


Abb. 4A: Korrelation von kuhmilchspezifischem IgE und maximal tolerierter Menge Kuhmilch nach OIT (keine Korrelation nachweisbar).

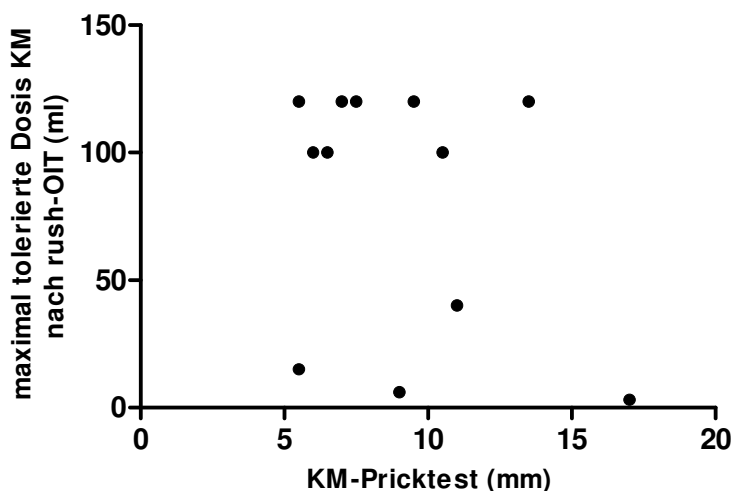
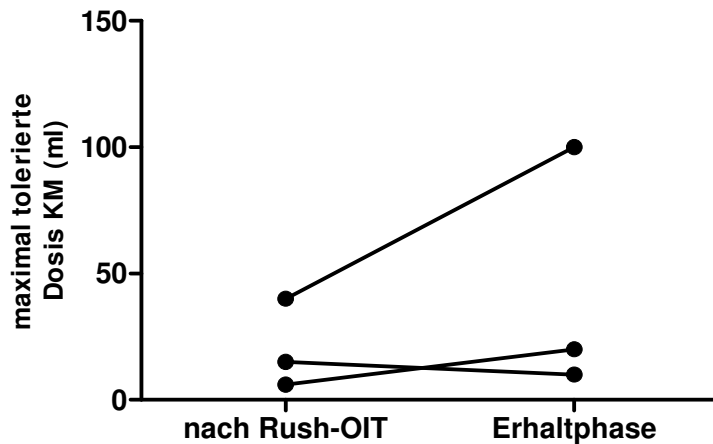


Abb. 4B: Korrelation von Quaddelgröße des Kuhmilch-Prick-Tests und maximal tolerierter Menge Kuhmilch nach OIT (keine Korrelation nachweisbar).

### 3.4 Ergebnisse der konventionellen oralen Immuntherapie

Die vier Patienten, die unter der rush-OIT die Zieldosis nicht erreichen konnten, begannen im Anschluss an den stationären Aufenthalt mit der konventionellen OIT. Zunächst konnte die maximal tolerierte Kuhmilchmenge bei drei von vier Kindern durch allmähliche Steigerung der täglich einzunehmenden Kuhmilchdosis erhöht werden: Ein Kind (Patient C3, s.u.) tolerierte hierbei nach 110 Tagen die Zieldosis von 100 ml Kuhmilch und begann mit der achtwöchigen Erhaltphase. Bei einem Patienten konnte die maximal tolerierte Kuhmilchdosis in 455 Tagen nur von sechs auf 20 ml erhöht werden, da das Kind bei weiteren Steigerungsversuchen immer wieder über Bauchschmerzen klagte (Patient C11, s.u.). Bei einem weiteren Kind konnte zwischenzeitlich innerhalb von 162 Tagen die Dosis von drei auf 40 ml gesteigert werden, jedoch mussten die Kuhmilchgaben im weiteren Verlauf erneut reduziert werden, da es wiederholt zu schweren Nebenwirkungen kam. Die OIT wurde daraufhin in dieser Phase der Studie durch einen Studienarzt beendet (Patient C4, s.u.). Beim vierten Kind musste die während der rush-OIT erreichte individuelle Maximaldosis von 15 ml unmittelbar nach dem stationären Aufenthalt auch aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden. Eine Dosis von 10 ml wurde jedoch gut vertragen, sodass die Erhaltphase mit der Dosis 10 ml durchgeführt wurde. Interessanterweise zeigte dieser Patient bei der Abschluss-DBPCFC keine allergischen Symptome (Patient C 15, s.u.).

Insgesamt ist jedoch bei den drei Kindern, die die konventionelle OIT beendeten und mit der Erhaltphase begannen, kein signifikanter Anstieg der maximal tolerierten Kuhmilchdosis nach konventioneller OIT zu verzeichnen (Abb. 5).



**Abb. 5:** Dargestellt ist der Verlauf der konventionellen OIT: Steigerung der maximal tolerierten Dosis Kuhmilch nach Beendigung der rush-OIT bei den Kindern, die die Zieldosis im Rahmen der rush-OIT nicht erreichten (p=n.s.).

### 3.5 Ergebnisse der Erhaltphase und der Abschluss-DBPCFC

Von den acht Kindern, bei denen die rush-OIT erfolgreich war (maximal tolerierte Menge Kuhmilch nach OIT = 100-120 ml), konnten fünf Kinder während der Erhaltphase die Zieldosis aufrechterhalten, ausgenommen kurzzeitige, prophylaktische Reduzierungen der Kuhmilchdosen während Infekten. Bei zwei Kindern mussten die Kuhmilchdosen aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden (Patient C9 und C17, s.u.). Ein Kind zeigte wiederholte Nebenwirkungen während der Erhaltphase, sodass die OIT zu diesem Zeitpunkt beendet wurde (Patient C10, s.u.). Die Patienten, die die Zieldosis von mindestens 100 ml Kuhmilch nicht erreichten oder nachträglich eine Reduzierung der Dosis benötigten, führten die Erhaltphase mit ihrer individuellen Maximaldosis durch.

Anschließend hielten sämtliche Probanden (n=10) vor der Abschluss-DBPCFC einen zweiwöchigen Kuhmilchverzicht ein. Zu akzidentellen Ingestionen von Kuhmilch kam es während der Diätphase nicht. Bei der Abschluss-DBPCFC lag die maximal tolerierte Menge Kuhmilch im Median bei 100 ml (Spannweite 10-145 ml). Hiermit ist im Vergleich zur Anfangs-DBPCFC eine signifikante Steigerung der maximal tolerierten Kuhmilchmenge zu verzeichnen (Abb. 6). Vier Kinder tolerierten bei der Abschluss-DBPCFC die Maximaldosis von 145 ml und sind somit als tolerant gegenüber Kuhmilch zu betrachten. Von den sechs Kindern, die während der Abschluss-DBPCFC allergische Symptome entwickelten, hatten vier lediglich lokale



Quaddeln. Die zwei weiteren Kinder entwickelten generalisierte Urtikaria und eine Rhinokonjunktivitis. Sämtliche Symptome waren ohne medikamentöse Therapie spontan rückläufig.

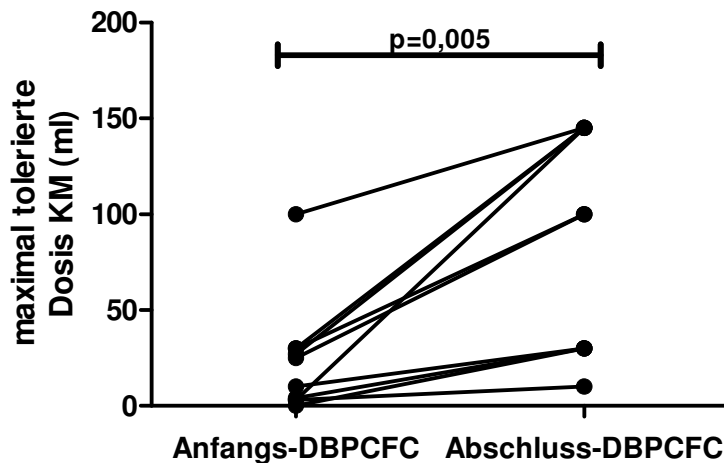


Abb. 6: Dargestellt ist die maximal tolerierte Menge Kuhmilch während der DBPCFC vor und nach OIT für die einzelnen Kinder.

### 3.6 Nebenwirkungen während der oralen Immuntherapie

Bei zwei der drei Therapieversager (Patient C4 und C10, s.u.) wurde die OIT nach wiederholten Nebenwirkungen aufgrund ärztlicher Anordnung beendet, ein Kind beendete die OIT auf eigenen bzw. elterlichen Wunsch (Patient C14, s.u.). Risikofaktoren konnten bei der kleinen Anzahl von Studienabbrechern nicht identifiziert werden.

Sämtliche allergische Symptome, die während der OIT auftraten, sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Dargestellt sind die Nebenwirkungen aller Studienteilnehmer, auch die der Therapieversager. Es wurden nur objektive Symptome gewertet, subjektive Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Ekzemverschlechterung bei atopischer Dermatitis oder ein orales Allergiesyndrom sind nicht mit aufgeführt.

**Tabelle 5: Nebenwirkungen unter OIT**

<b>Nebenwirkungen (NW)</b>	<b>OIT-Rush</b>	<b>konventionelle OIT und Erhaltphase</b>
<b>Anzahl aller OIT-Gaben (n=)</b>	<b>237</b>	<b>2206</b>
<b>Anzahl aller objektiven Symptome* in %** (n=)</b>	<b>21 (50)</b>	<b>4.3 (95)</b>
<b>Kardiovaskuläre Symptome* %** (n=)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Pulmonale Obstruktion* %** (n=)</b>	<b>1.3 (3)</b>	<b>1 (21)</b>
<b>Gastrointestinale Symptome* %** (n=)</b>	<b>1.3 (3)</b>	<b>0.5 (10)</b>
<b>Haut Symptome* %** (n=)</b>	<b>17 (41)</b>	<b>2.7 (59)</b>
<b>Symptome der oberen Atemwege* %** (n=)</b>	<b>4 (10)</b>	<b>1.4 (30)</b>
<b>Behandlung der NW</b>		
<b>Einsatz von Epinephrin %*** (n=)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Einsatz von Salbutamol und Ceterizin u/o Prednisolon %*** (n=)</b>	<b>0.4 (1)</b>	<b>0.3 (6)</b>
<b>Einsatz von Salbutamol %*** (n=)</b>	<b>0.8 (2)</b>	<b>0.5 (10)</b>
<b>Einsatz von Ceterizin u/o Prednisolon allein %*** (n=)</b>	<b>1.7 (4)</b>	<b>0.5 (10)</b>

\*Objektive Symptome: kardiovaskuläre Symptome (Hypotonus, Somnolenz, Bewusstlosigkeit), pulmonale Obstruktion (Giemen, Atemnot, trockener Husten mit Besserung nach Inhalation von  $\beta$ 2-Mimetika), gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Diarrhöe), Haut-Symptome (Urtikaria, Flush, Angioödem), Symptome der oberen Atemwege (Rhinitis, verstopfte Nase, Konjunktivitis, Heiserkeit).

\*\* Anzahl aller objektiven Symptome bzw. Anzahl aller objektiven Symptome eines Organsystems pro Anzahl aller OIT-Gaben.

\*\*\* Einsatz von genannten Medikamenten pro Anzahl der OIT-Gaben.

Während der rush-OIT kam es häufig zu allergischen Nebenwirkungen: Bei einer Gesamtmenge von 237 verabreichten Kuhmilchgaben an die 13 Studienteilnehmer waren 21 % der Gaben, entsprechend 50 Einzelgaben, mit allergischen Symptomen assoziiert. In einigen dieser Fälle manifestierten sich die allergischen Symptome in mehreren Organsystemen zugleich. Die Haut war mit 41 Ereignissen von Urtikaria, Flushing oder Quinkeödemen (17 % der 237 Kuhmilchgaben) das mit Abstand am häufigsten betroffene Organsystem. Bei 4 % der Gaben, entsprechend zehn Einzelgaben, kam es zu Symptomen in den oberen Atemwegen wie Rhinokonjunktivitis, Fließschnupfen oder Heiserkeit. Pulmonale Obstruktion (Giemen, Atemnot und Husten) sowie gastrointestinale Symptome (Erbrechen und Diarrhöen) traten bei jeweils 1,3 % der 237 Kuhmilchgaben auf. Kardiovaskuläre Symptome wurden zu keinem Zeitpunkt beobachtet und so kam auch kein Adrenalin zum Einsatz. Viermal wurde während der rush-OIT Ceterizin verabreicht, zweimal Salbutamol und einmal eine Kombinationstherapie aus Prednisolon, Ceterizin und Salbutamol.

Vergleicht man die allergischen Nebenwirkungen während der rush-OIT mit denen der konventionellen OIT und der Erhaltphase, so ist eine prozentuale Abnahme der Nebenwirkungen im Studienverlauf zu verzeichnen. Von insgesamt 2206 verabreichten Kuhmilchgaben während der konventionellen OIT und der Erhaltphase waren 4,3 % der Gaben, entsprechend 95 Einzelgaben, mit allergischen Symptomen assoziiert. Weiterhin war die Haut der häufigste Manifestationsort der Symptome (2,7 % der 2206 Kuhmilchgaben), gefolgt von den oberen Atemwegen (1,4 % der 2206 Kuhmilchgaben), den unteren Atemwegen (1,0 % der 2206 Kuhmilchgaben) und dem gastrointestinalen System (0,5 % der 2206 Kuhmilchgaben). Auch Notfallmedikamente kamen in diesem Studienabschnitt etwas weniger zum Einsatz. Nach 0,3 % der Kuhmilchgaben, entsprechend sechs Einzelgaben, war eine medikamentöse Kombinationstherapie bestehend aus Salbutamol mit Ceterizin und/oder Prednisolon nötig. Am häufigsten, nämlich in jeweils 0,5 % der Kuhmilchgaben (zehn der 2206 Einzelgaben), wurden Ceterizin und Salbutamol allein verabreicht. Erwähnenswert ist hierbei, dass acht der zehn Salbutamolgaben einem Kind verabreicht wurden und dass die Ereignisse pulmonaler Obstruktion, die zu der Medikamentenanwendung führten, nicht immer eindeutig in Zusammenhang mit den Kuhmilchgaben gebracht werden konnten (Patient C17, s.u.).

### **3.7 Immunologische Veränderungen während oraler Immuntherapie**

Bei allen Patienten, die das gesamte Studienprotokoll durchliefen (n=10, Abb. 2), wurden das Gesamt-IgE, das kuhmilchspezifische IgE sowie das kuhmilchspezifische IgG4 zum Zeitpunkt V1, V2 und V3 bestimmt und verglichen. Auf den Abbildungen 7A und 7B ist zu erkennen, dass sich die Werte des Gesamt-IgEs und des kuhmilchspezifischen IgEs weder nach OIT noch nach der Diätphase signifikant veränderten.

Wie zu erwarten, stiegen die IgG4-Werte während der OIT bei allen Kindern signifikant an. Während der zweiwöchigen Diätphase waren keine Änderungen der IgG4-Levels zu beobachten (Abb. 7C).

Des Weiteren wurden die Durchmesser der Quaddeln beim Hautpricktest mit Kuhmilch zu den Zeitpunkten V1, V2 und V3 gemessen und anschließend

miteinander verglichen. Signifikante Größenveränderungen gab es hierbei weder während noch nach OIT (Abb. 7D).

Ebenfalls wurden die eosinophilen Granulozyten im Serum vor und nach OIT gemessen und verglichen. Vor OIT lagen die gemessenen Werte in einer Spannweite von 6,6-14,6 % (Median 9 %), nach OIT in einer Spannweite von 3,3-20,9 % (Median 11,9 %). Insgesamt ist somit keine signifikante Erhöhung der eosinophilen Granulozyten unter OIT zu verzeichnen.

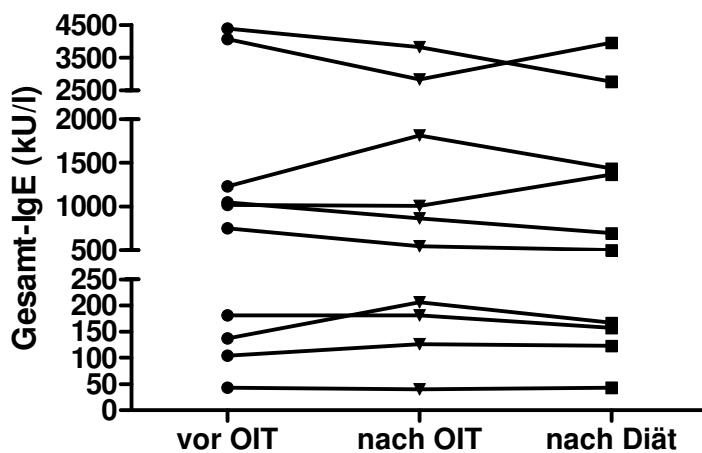


Abb. 7A: Dargestellt ist die Konzentration des Gesamt-IgEs bei den einzelnen Kindern im Studienverlauf, gemessen vor und nach OIT und vor der 2-wöchigen Diätphase (p=n.s.).

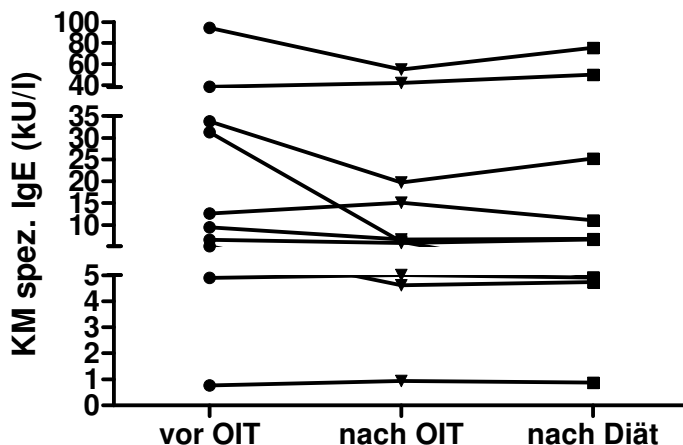


Abb. 7B: Dargestellt ist die Konzentration des kuhmilchspezifischen IgEs bei den einzelnen Kindern im Studienverlauf, gemessen vor und nach OIT und vor der 2-wöchigen Diätphase (p=n.s.).

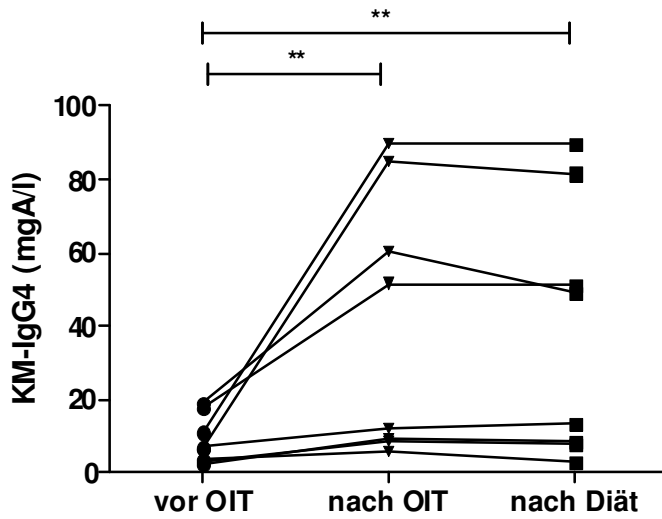


Abb. 7C: Dargestellt ist die Konzentration des kuhmilchspezifischen IgG4s bei den einzelnen Kindern im Studienverlauf, gemessen vor und nach OIT und vor der 2-wöchigen Diätphase ( $p= 0,008$ ).

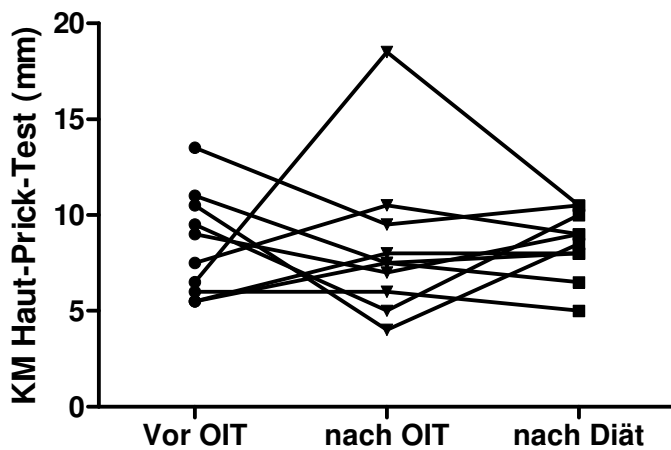


Abb. 7D: Dargestellt ist die Quaddelgröße beim Kuhmilch-Pricktest bei den einzelnen Kindern im Studienverlauf, gemessen vor und nach OIT und vor der 2-wöchigen Diätphase ( $p=n.s.$ ).

## 3.8 Individuelle Studienverläufe der Patienten

### 3.8.1 Individueller Verlauf: Patient C1

Patient C1 (kuhmilchspezifisches IgE 6,58 kU/l) reagierte während der Anfangs-DBPCFC nach 30 ml Kuhmilch mit generalisierten Urtikaria und allergischer Rhinokonjunktivitis. Unter entsprechender Medikation waren alle Symptome rasch kontrollierbar. An zwölf Tagen der rush-OIT erhielt C1 43 Einzelgaben und tolerierte hiernach die Zieldosis von 120 ml Kuhmilch. Während der Steigerung kam es zweimal zu therapiebedürftigen allergischen Reaktionen mit pulmonaler Obstruktion, davon einmal in Kombination mit generalisierten Urtikaria und allergischer Rhinokonjunktivitis. Mehrfach traten lokale Quaddeln und generalisierte Urtikaria auf, die immer wieder spontan sistierten (Abb. 8).

Während der Erhaltphase erhielt C1 an 51 Tagen je eine Einzelgabe à 120 ml Kuhmilch. Auch hier traten häufig Nebenwirkungen in Form allergischer Reaktionen auf; einmalig kam es zur pulmonalen Obstruktion, welche den Einsatz von Salbutamol erforderte. Bei der Abschluss-DBPCFC reagierte C1 nach 100 ml Kuhmilch mit lokalisierten Quaddeln und hat somit zwar keine Toleranz gegenüber Kuhmilch, konnte seine individuelle Maximaldosis durch die OIT aber bedeutend erhöhen.

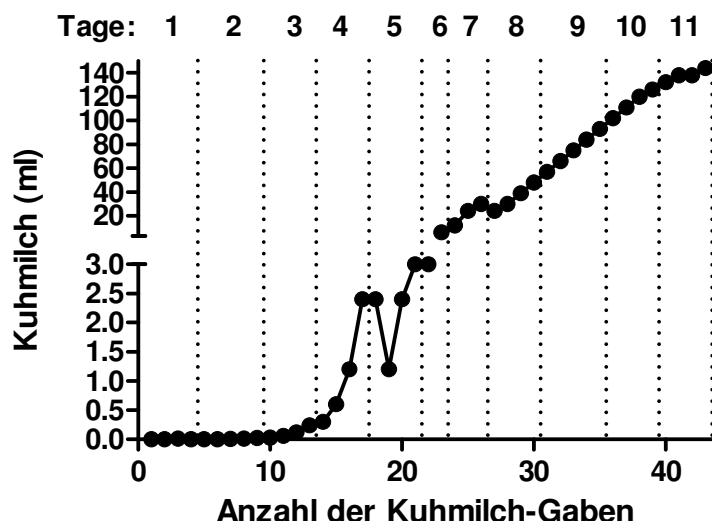


Abb. 8: Verlauf der rush-OIT bei Patient C1. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.2 Individueller Verlauf: Patient C2

Patient C2 (kuhmilchspezifisches IgE 0,77 kU/l) zeigte während der Anfangs-DBPCFC bereits nach 3 ml Kuhmilch lokale Quaddeln und eine allergische Rhinokonjunktivitis. Während der achttägigen rush-OIT konnte die maximal tolerierte Menge Kuhmilch von C2 durch insgesamt 31 Einzelgaben auf 120 ml Kuhmilch gesteigert werden. Im Rahmen der Steigerung traten wiederholt gut kontrollierbare allergische Reaktionen auf. Eine Dosisreduktion war hiernach nicht nötig, es wurde lediglich die gleiche Menge Kuhmilch repetitiv verabreicht (Abb. 9).

Während der Erhaltphase wurden die Kuhmilchgaben von 120 ml auf 100 ml reduziert, da C2 zunächst nach jeder Gabe unter perioralen Quaddeln sowie Juckreiz litt. Die Mutter verabreichte dem Kind häufig prophylaktisch Antihistaminika vor den Kuhmilchgaben. Bei der Abschluss-DBPCFC entwickelte C2 nur eine kleine lokale Quaddel nach 100 ml Kuhmilch, die maximal tolerierte Menge Kuhmilch wurde also durch die rush-OIT deutlich gesteigert.

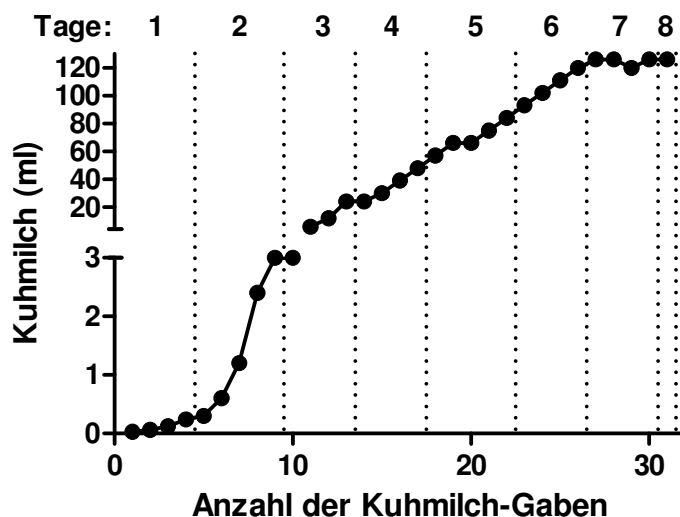


Abb. 9: Verlauf der rush-OIT bei Patient C2. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.3 Individueller Verlauf: Patient C3

Patient C3 hat von allen Studienteilnehmern das höchste kuhmilchspezifische IgE (94,5 kU/l). Bei der Anfangs-DBPCFC reagierte C3 bereits nach 0,1 ml Kuhmilch mit Erbrechen und generalisierten Urtikaria. Eine medikamentöse Therapie war aufgrund der schnellen spontanen Remission der Symptome nicht nötig. Nach 25 steigenden Einzeldosen innerhalb von sieben Tagen tolerierte C3 40 ml Kuhmilch und lag so mit seiner maximal tolerierten Menge Kuhmilch bedeutend höher im Vergleich zur Anfangs-DBPCFC. Während der rush-OIT entwickelte C3 dreimal generalisierte Urtikaria, zweimal wurde mit Antihistaminika therapiert (Abb. 10).

Nach Entlassung begann C3 mit der konventionellen OIT. Innerhalb von 110 Tagen erhielt C3 109 Einzeldosen, die regelmäßig um 5-10 ml bis zum Erreichen von 100 ml Kuhmilch erhöht wurden. Sechsmal entwickelte C3 allergische Nebenwirkung: Zweimal kam es zu lokalen Quaddeln, einmal zum Erbrechen, dreimal zu allergischer Rhinokonjunktivitis, wovon zwei Reaktionen mit Erbrechen und eine zusätzlich mit Reizhusten auftraten. Sämtliche Reaktionen waren ohne medikamentöse Therapie rückläufig. Mit Erreichen der Zieldosis von 100 ml begann C3 die Erhaltphase. Hier entwickelte C3 nach einer Gabe generalisierte Urtikaria und einmal eine allergische Rhinokonjunktivitis. Auch hier kamen keine Medikamente zum Einsatz. Während der Abschluss-DBPCFC entwickelte C3 nach 100 ml Kuhmilch generalisierte Urtikaria und tolerierte somit nach der OIT bedeutend mehr Kuhmilch als zuvor.

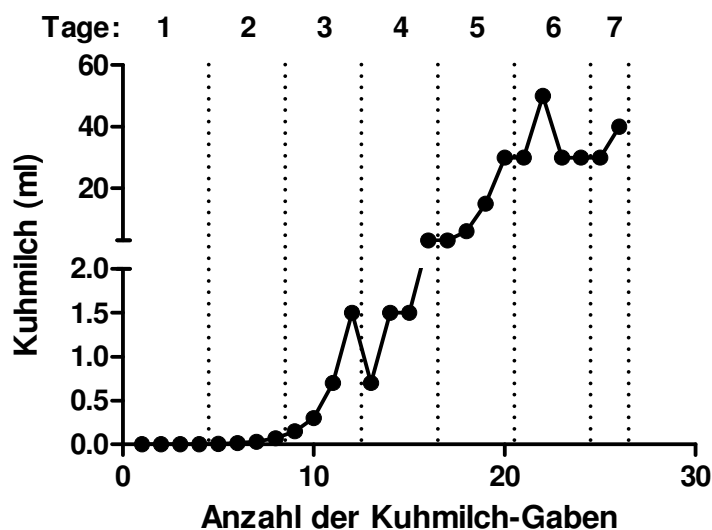


Abb. 10: Verlauf der rush-OIT bei Patient C3. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT. Daten bereits publiziert von Staden et al. (2008).



### 3.8.4 Individueller Verlauf: Patient C4

Patient C4 (kuhmilchspezifisches IgE 54,6 kU/l) entwickelte während der Anfangs-DBPCFC nach 10 ml Kuhmilch generalisierte Urtikaria und Flushing. Cortison und Antihistaminika kamen zum Einsatz. Während der rush-OIT tolerierte C4 zunächst 30 ml Kuhmilch, nach 50 ml Kuhmilch entwickelte C4 jedoch generalisierte Urtikaria, Flushing und Bauchschmerzen. Unter Ceterizin waren die Symptome rückläufig. Trotz einer Dosisreduktion auf 15 ml entwickelte C4 abermals generalisierte Urtikaria, Bauchschmerzen und Diarrhöe. Gleichzeitig litt C4 jedoch unter einem Infekt der oberen Atemwege mit Fieber, und die Diarrhöen persistierten. Ob die abdominelle Symptomatik durch eine virale Enteritis oder durch die Kuhmilchgaben verursacht wurde, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Am Folgetag litt C4 noch unter Schnupfen; Fieber und Diarrhöen wurden nicht mehr beobachtet. Die Gabe von 1,5 ml Kuhmilch sowie weitere Steigerungen bis 6 ml Kuhmilch wurden gut vertragen. Nach 12 ml Kuhmilch reagierte C4 jedoch mit lokalen Quaddeln und Erbrechen und wurde mit 3 ml nach Hause entlassen (Abb. 11).

Während der konventionellen OIT erhielt C4 innerhalb von 162 Tagen insgesamt 169 Einzelgaben Kuhmilch mit einer zwischenzeitlichen Maximaldosis von 40 ml. Jedoch traten immer wieder allergische Nebenwirkungen auf, auch unter deutlich reduzierten Dosen: elfmal kam es zu lokalen Quaddeln, einmal zu generalisierten Urtikaria und Reizhusten, einmal zu einer allergischen Rhinokonjunktivitis und viermal zu einer Kombination aus generalisierten Urtikaria, pulmonaler Obstruktion und Flushing. An Notfallmedikamenten kamen wiederholt Ceterizin, Rectodelt und Salbutamol zum Einsatz. Letztlich erfolgte in diesem Studienabschnitt dann die Beendigung der Therapie wegen zu häufiger Nebenwirkungen.

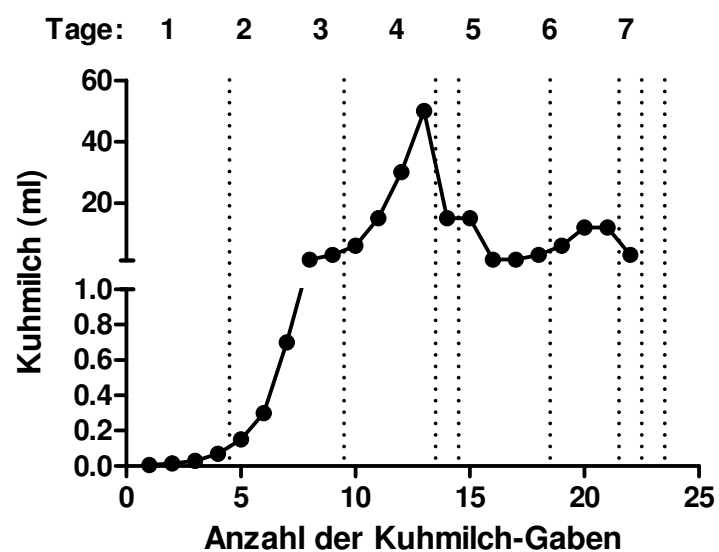


Abb. 11: Verlauf der rush-OIT bei Patient C4. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.5 Individueller Verlauf: Patient C6

Bei Patient C6 (kuhmilchspezifisches IgE 12,6 kU/l) traten bei der Anfangs-DBPCFC erst nach Gabe von 145 ml Kuhmilch generalisierte Urtikaria auf. Während der rush-OIT traten auch schon bei niedrigerer Dosis milde generalisierte Urtikaria auf; letztendlich wurden jedoch 100 ml Kuhmilch vertragen (Abb. 12) und die gesamte Erhaltphase verlief komplikationslos.

Bei der Abschluss-DBPCFC zeigte C6 auch nach repetitiver Gabe von 145 ml Kuhmilch keine allergischen Symptome und ist somit nach Studienabschluss tolerant gegenüber Kuhmilch.

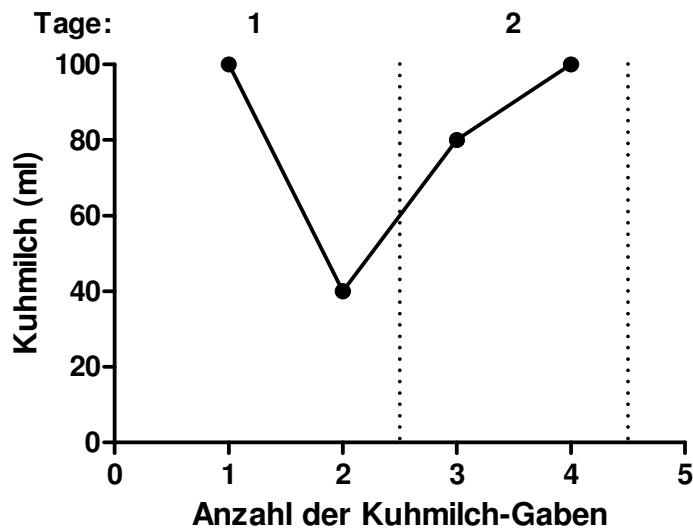


Abb. 12: Verlauf der rush-OIT bei Patient C6. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.6 Individueller Verlauf: Patient C8

Während der Anfangs-DBPCFC entwickelte der Patient C8 (kuhmilchspezifisches IgE 5,16 kU/l) nach 100 ml Kuhmilch generalisierte Urtikaria. Durch die viertägige rush-OIT mit zwölf Einzelgaben wurde die maximal tolerierte Menge Kuhmilch auf 120 ml angehoben. Die Steigerungsphase war bis auf ein Ereignis von generalisierten Urtikaria frei von Nebenwirkungen (Abb. 13).

In der Erhaltphase erhielt C8 insgesamt 63 Einzelgaben; an einem Tag wurde aufgrund eines gastrointestinalen Infektes auf die Kuhmilchgabe verzichtet. Einmal kam es in diesem Studienabschnitt zu generalisierten Urtikaria nach der Kuhmilchgabe. Diese wurden möglicherweise durch starke körperliche Belastung unmittelbar nach Kuhmilcheinnahme getriggert. Bei der Abschluss-DBPCFC war C8 tolerant gegenüber Kuhmilch.

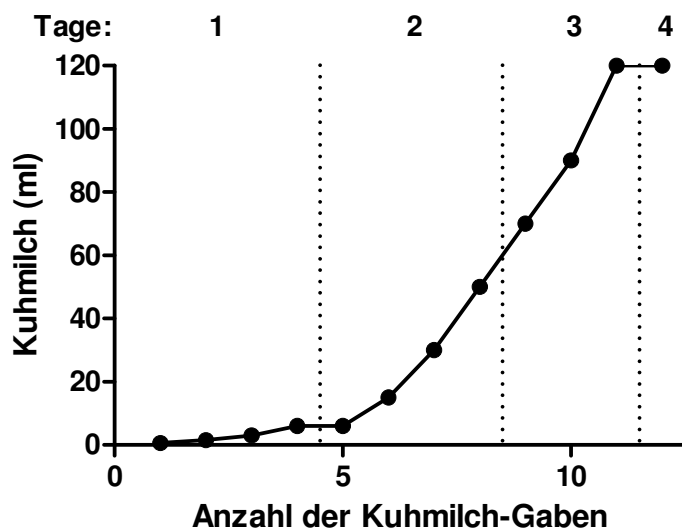


Abb. 13: Verlauf der rush-OIT bei Patient C8. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.7 Individueller Verlauf: Patient C9

Patient C9 (kuhmilchspezifisches IgE 33,8 kU/l) erbrach im Schwall nach der Einnahme von 50 ml Kuhmilch, der Hälfte der letzten Titrationsstufe der Anfangs-DBPCFC. Während der rush-OIT erhielt C9 19 Einzelgaben Kuhmilch innerhalb von acht Tagen. Es traten lediglich milde Nebenwirkungen auf, eine medikamentöse Therapie war zu keinem Zeitpunkt nötig. Die Zieldosis von 120 ml wurde erreicht (Abb. 14).

In der Erhaltphase kam es dreimal zu objektiven Nebenwirkungen (zweimal Erbrechen, einmal Lippenschwellung) nach Kuhmilcheinnahme. Jedoch klagte C9 ständig über orales Allergiesyndrom und Übelkeit nach Kuhmilcheinnahme, sodass die Kuhmilchdosen zunächst sukzessive auf minimal 30 ml Kuhmilch reduziert wurden. Anschließend war eine langsame ambulante Steigerung auf 100 ml Kuhmilch möglich, ein orales Allergiesyndrom trat nur gelegentlich auf. Nach 354 Tagen Erhaltphase, begann C9 die zweiwöchige Diätphase. Bei der Abschluss-DBPCFC war C9 gegenüber Kuhmilch tolerant.

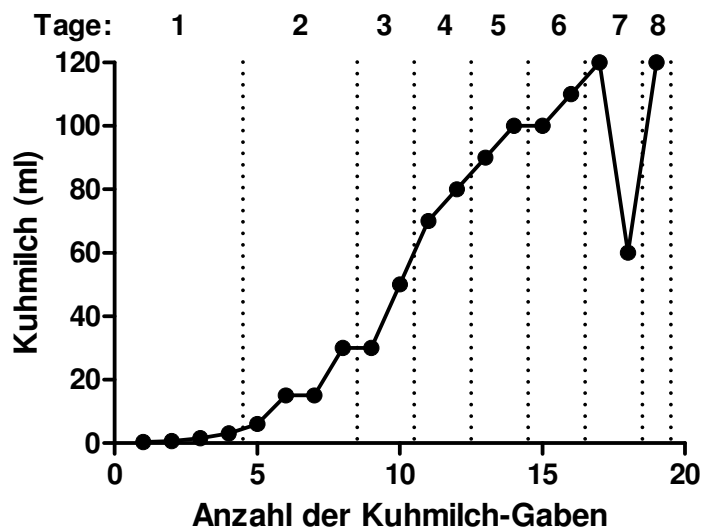


Abb. 14: Verlauf der rush-OIT bei Patient C9. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.8 Individueller Verlauf: Patient C10

Patient C10 (kuhmilchspezifisches IgE 12,9 kU/l) entwickelte bei der Anfangs-DBPCFC nach der Gabe von 30 ml Kuhmilch generalisierte Urtikaria. Während der rush-OIT konnte die maximal tolerierte Menge Kuhmilch innerhalb von sechs Tagen mit insgesamt 17 Einzelgaben auf 120 ml Kuhmilch gesteigert werden. Es traten moderate, ohne medikamentöse Therapie kontrollierbare Nebenwirkungen auf (Abb. 15).

In der Erhaltphase kam es dann jedoch mehrfach zu generalisierten Urtikaria, einmal mit ausgeprägtem Quinckeödem, sodass die Kuhmilchdosis zunächst auf 50 ml, im weiteren Verlauf auf 10 ml reduziert wurde. Zudem wurde seit Beginn der OIT eine progrediente Verschlechterung der atopischen Dermatitis beobachtet, welche sich letztlich an den Beinen trotz verringerter Kuhmilchdosis zu einer Superinfektion entwickelte. Da sich diese trotz intensiver Therapie unter laufender OIT nicht verbesserte, wurde die OIT schließlich beendet.

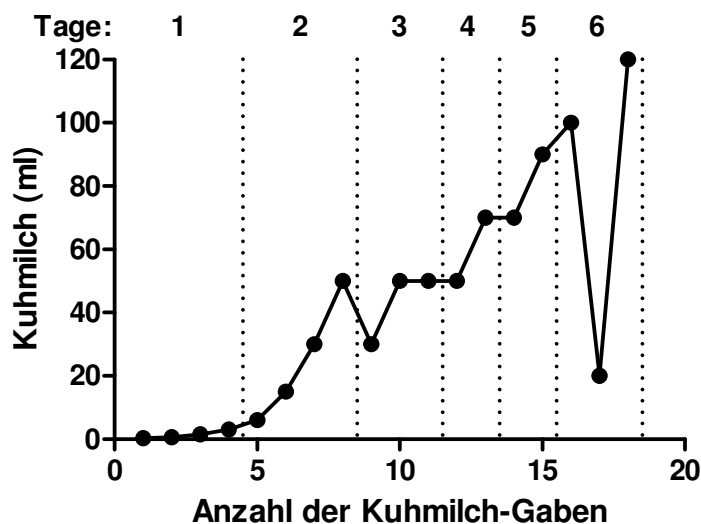


Abb. 15: Verlauf der rush-OIT bei Patient C10. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.9 Individueller Verlauf: Patient C11

Patient C11 (kuhmilchspezifisches IgE 9,4 kU/l) entwickelte nach Gabe von 10 ml Kuhmilch während der Anfangs-DBPCFC einen inspiratorischen Stridor. Während der siebentägigen rush-OIT mit 13 Einzelgaben zeigte C11 wiederholt bei 10 ml Kuhmilch allergische Symptome (Rhinokonjunktivitis und Lippenschwellung) und wurde zunächst mit einer Verträglichkeit von 6 ml Kuhmilch nach Hause entlassen (Abb. 16).

In regelmäßigen Abständen stellte sich C11 in der Tagesklinik zu weiteren ambulanten Steigerungen vor. Immer wieder kam es auch nach minimaler Dosissteigerung zu allergischen Symptomen (Rhinokonjunktivitis, Flushing und Bauchschmerzen), sodass nach 455 Tagen mit täglicher Kuhmilchgabe die maximal tolerierte Menge Kuhmilch auf nur 20 ml angehoben werden konnte. Bei der Abschluss-DBPCFC entwickelte C11 nach 30 ml Kuhmilch eine Rhinokonjunktivitis und Bauchschmerzen.

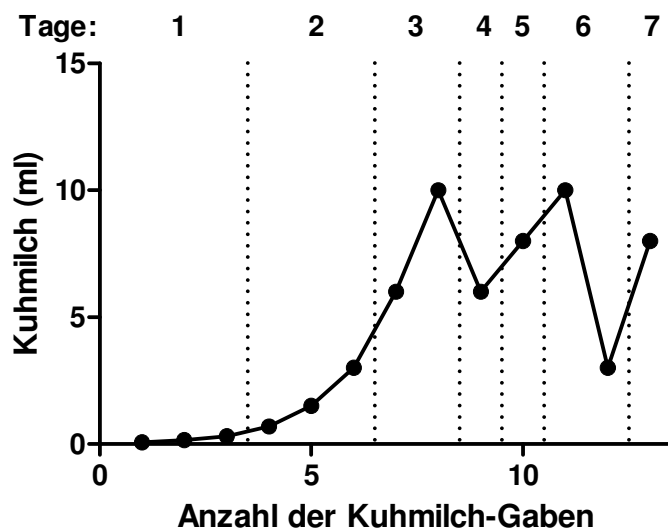


Abb. 16: Verlauf der rush-OIT bei Patient C11. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.10 Individueller Verlauf: Patient C14

Patient C14 (kuhmilchspezifisches IgE 50,7 kU/l) reagierte bei der Anfangs-DBPCFC nach Gabe von 10 ml Kuhmilch mit Erbrechen im Schwall, Husten und Giemen. Cortison, Antihistaminika und Salbutamol kamen zum Einsatz. Während der rush-OIT kam es neben zwei mildereren allergischen Reaktionen nach kleineren Kuhmilchdosen bei 30 ml erneut zu generalisierten Urtikaria, pulmonaler Obstruktion und Flushing. Oben genannte Medikamente kamen erneut zum Einsatz. Nach diesem Ereignis wurde die OIT auf Wunsch der Eltern aus Angst vor weiteren allergischen Reaktionen beendet (Abb. 17).

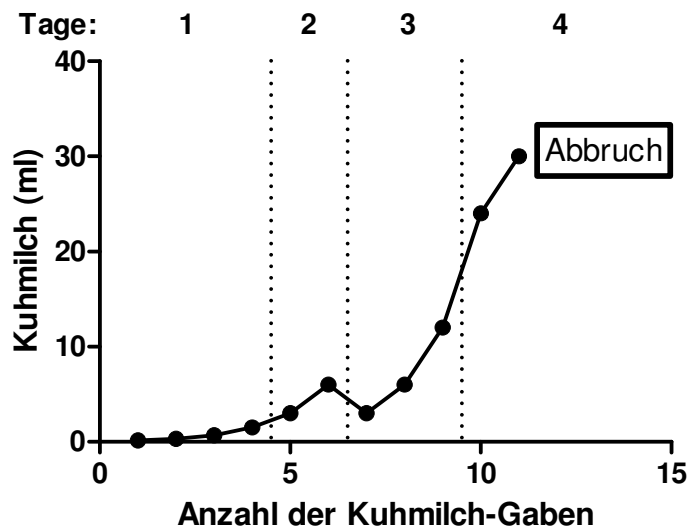


Abb. 17: Verlauf der rush-OIT bei Patient C14. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.11 Individueller Verlauf: Patient C15

Während der Anfangs-DBPCFC entwickelte Patient C15 (kuhmilchspezifisches IgE 38,6 kU/l) nach Gabe von 10 ml Kuhmilch Husten, Giemen und Flushing. Cortison, Antihistaminika und Salbutamol kamen zum Einsatz. Im Rahmen der rush-OIT erhielt C15 13 Einzelgaben an insgesamt sieben Steigerungstagen. Die maximal tolerierte Menge Kuhmilch konnte jedoch nur auf 15 ml angehoben werden, bei höherer Dosierung traten Husten, Flushing und allergische Rhinokonjunktivitis auf (Abb. 18). Nach Entlassung mussten die Kuhmilchgaben weiter auf minimal 4 ml reduziert werden, da es wiederholt zu starken Nebenwirkungen, unter anderem mit Husten und Atemnot, kam. Eine erneute, langsamere Steigerung auf 10 ml war möglich. Die Erhaltphase wurde mit 10 ml durchgeführt, Nebenwirkungen traten hier nicht mehr auf. Bei der Abschluss-DBPCFC zeigte C15 dann auch nach repetitiver Gabe von 145 ml keine allergischen Symptome und ist somit tolerant gegenüber Kuhmilch.

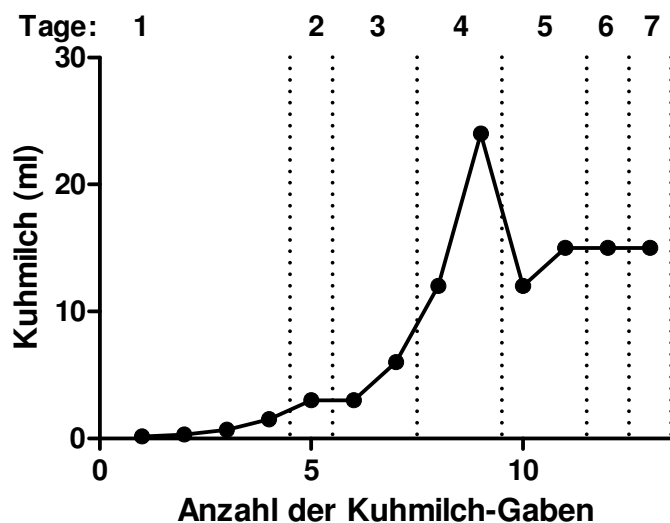


Abb. 18: Verlauf der rush-OIT bei Patient C15. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.



### 3.8.12 Individueller Verlauf: Patient C16

Patient C16 (kuhmilchspezifisches IgE 4,89 kU/l) erbrach im Schwall und entwickelte generalisierte Urtikaria nach Gabe von 100 ml Kuhmilch bei der Anfangs-DBPCFC. Während der rush-OIT erhielt C16 13 Einzelgaben Kuhmilch innerhalb von sieben Tagen. Es traten lediglich milde Nebenwirkungen auf, eine medikamentöse Therapie war zu keinem Zeitpunkt nötig. Die Zieldosis von 100 ml wurde erreicht (Abb. 19).

In der Erhaltphase traten zweimal mildere Nebenwirkungen auf, die mit Antihistaminika therapiert wurden. In beiden Fällen litt C16 zeitgleich unter Infekten, welche als mögliche Triggerfaktoren der allergischen Reaktionen zu werten sind. Während der Infektdauer wurden die Kuhmilchdosen reduziert, anschließend konnte die Einnahme von 100 ml Kuhmilch problemlos fortgeführt werden. Bei der Abschluss-DBPCFC reagierte C15 erst nach Gabe von 145 ml Kuhmilch mit lokalen Quaddeln.

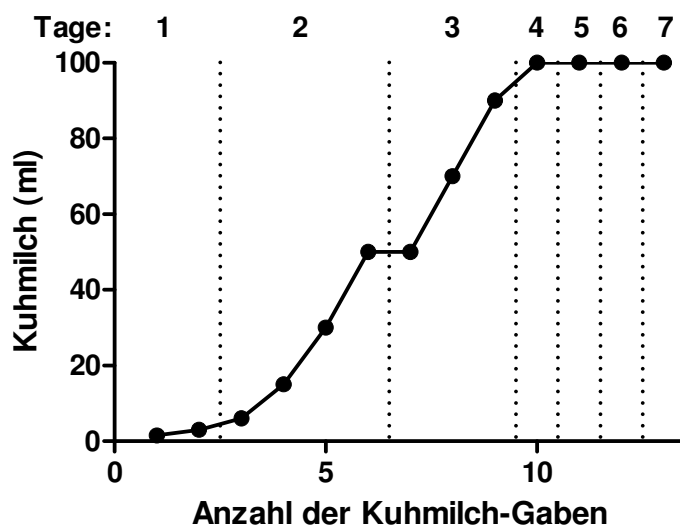


Abb. 19: Verlauf der rush-OIT bei Patient C16. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

### 3.8.13 Individueller Verlauf: Patient C17

Patient C17 (kuhmilchspezifisches IgE 31,3 kU/l) reagierte während der Anfangs-DBPCFC nach Gabe von 100 ml Kuhmilch mit generalisierten Urtikaria, Husten und Pruritus. Nach Gabe von Antihistaminika und Cortison waren alle Symptome rasch rückläufig. An sechs Tagen der rush-OIT erhielt C17 zwölf Einzelgaben und tolerierte hiernach die Zieldosis von 100 ml Kuhmilch. Während der Steigerung kam es zweimal zu mäßigen allergischen Reaktionen: einmal in Form generalisierter Urtikaria und einmal in Form einer allergischen Rhinokonjunktivitis (Abb. 20).

Während der Erhaltphase litt C17 ständig unter Infekten mit Exazerbation des bekannten Asthma bronchiale. Prophylaktisch wurde die Kuhmilchdosis auf zunächst 50 ml reduziert. Trotzdem entwickelte C17 immer wieder starken Husten und Atemnot, sodass die Kuhmilchmenge sukzessive auf 10 ml reduziert wurde. Zum Teil traten diese Reaktionen in unmittelbarem Zusammenhang mit den Kuhmilchgaben auf, zum Teil jedoch auch nachts, viele Stunden nach Kuhmilchgabe. Die Asthma-Dauermedikation wurde mehrfach intensiviert, zusätzlich kamen immer wieder Notfallmedikamente, insbesondere Salbutamol, zum Einsatz. Auf eine erneute Steigerung wurde verzichtet und die Erhaltphase wurde mit 10 ml Kuhmilch durchgeführt. Hierbei kam es zu keiner weiteren allergischen Reaktion und bei der Abschluss-DBPCFC reagierte C17 erst nach 145 ml Kuhmilch mit perioralen Quaddeln.

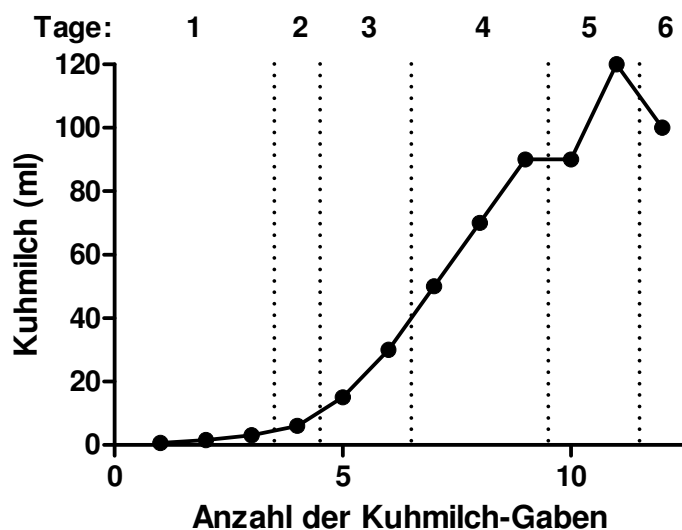


Abb. 20: Verlauf der rush-OIT bei Patient C17. Dargestellt sind sämtliche Kuhmilchgaben während der rush-OIT.

## 4 Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- 62 % der Studienteilnehmer vertrugen  $\geq 100$  ml Kuhmilch nach rush-OIT.
- Bei allen Patienten konnte die Reaktionsschwelle durch die OIT angehoben werden.
- Es konnte keine eindeutige Identifikation prognostischer Merkmale in der Patienten-Gruppe erfolgen.
- Es gab häufige, meist jedoch kontrollierbare Nebenwirkungen, abnehmend im Verlauf.
- Vermehrte Produktion des kuhmilchspezifischen IgG4 war die einzige serologische Veränderung nach OIT.

### 4.1 Effektivität und Relevanz der oralen Immuntherapie im rush-Verfahren

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Studienteilnehmer (62 %) nach durchschnittlich sieben Tagen rush-OIT die Einnahme von  $\geq 100$  ml Kuhmilch tolerierte. Eine Anhebung der Reaktionsschwelle nach OIT konnte sogar bei allen Studienteilnehmern (100 %) beobachtet werden. Jedoch waren Nebenwirkungen häufig und zum Teil heftig. Inwieweit die rush-OIT daher eine effektive Therapie zur Vorbeugung schwerer allergischer Reaktionen, verursacht durch akzidentellen Kuhmilchverzehr, darstellt, lässt sich noch nicht endgültig bestimmen.

In den letzten Jahren erschienen mehrere Studien zur konventionellen OIT bei Nahrungsmittelallergien mit vielversprechenden Ergebnissen. Patriarca et al. (2003) berichten von einer 140-160-tägigen OIT bei 59 Kindern mit Kuhmilch-, Hühnerei-, Albumin-, Fisch-, Orangen-, Erdnuss-, Mais-, Pfirsich-, Apfel-, Salat- bzw. Bohnenallergie. Insgesamt sei die OIT in 83 % der Fälle erfolgreich gewesen. Die Anzahl der Kuhmilchallergiker betrug hierbei 29, von denen fünf Kinder aufgrund von wiederholten Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die Erfolgsrate der Kuhmilch-OIT wurde von Patriarca et al. (2003) mit 79,2 %

angegeben. Diese Zahl liegt deutlich höher als in unserer Studie. Zu beachten ist allerdings, dass die fünf ausgeschlossenen Kinder in diesem Prozentsatz nicht berücksichtigt wurden. Nimmt man diese fünf Kinder in die Berechnung mit auf, beträgt die Erfolgsrate 65,5 % und entspricht damit in etwa unseren Ergebnissen. Des Weiteren muss bei der Studie von Patriarca et al. (2003) berücksichtigt werden, dass die beschriebene Toleranz nach OIT nicht durch eine abschließende DBPCFC belegt wurde, sondern lediglich durch den symptomfreien Verzehr während der OIT definiert wurde.

In einer von Meglio et al. (2004) veröffentlichten Studie vertrugen 15 von 21 kuhmilchallergischen Kindern (71,4 %) 200 ml Kuhmilch nach einer sechsmonatigen OIT. Zusätzliche 14 % der Probanden tolerierten nach OIT 40-80 ml Kuhmilch und wiesen dadurch ebenfalls einen Schutz vor Reaktionen nach akzidentellem Verzehr von Kuhmilch auf. Sowohl die Zieldosis von 200 ml als auch die Toleranzrate ist bei Meglio et al. (2004), wenn auch vergleichbar, so doch etwas höher als in unserer Studie. Während in unserer Studie jedoch bei allen Probanden die Kuhmilchallergie bzw. die individuelle Reaktionsdosis durch eine DBPCFC bestätigt bzw. ermittelt wurde, erhielten bei Meglio et al. (2004) nur 18 von 21 Kindern eine DBPCFC; der Studieneinschluss der übrigen drei Kinder basierte lediglich auf der Anamnese.

Drei Jahre später führten Morisset et al. (2007) die erste randomisierte Studie mit 60 Kuhmilch- und 90 Hühnereiallergikern durch. 89 % der Kuhmilchallergiker tranken nach der sechsmonatigen OIT regelmäßig Milch und zeigten in der Abschluss-DBPCFC (Testung bis 200 ml) keine Reaktion. Die Erfolgsrate bei den Hühnereiallergikern lag bei 69,4 %. Die im Vergleich zu unserer und anderen Studien deutlich höhere Toleranzrate bei Morisset et al. (2007) ist aber sicherlich in den Einschlusskriterien begründet: Zum einen lag das mittlere Alter der Kinder bei nur 2,2 Jahren, sodass bei einigen Kindern wahrscheinlich eine natürliche Toleranzentwicklung stattgefunden hat; in der Kuhmilchkontrollgruppe lag die natürliche Toleranzentwicklung bei immerhin 60 %. Zum anderen wurden die Kinder, die bei der DBPCFC bereits bei unter 60 ml Symptome entwickelten, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Insgesamt unterscheidet sich das Patientenkollektiv bei Morisset et al. (2007) damit drastisch von dem anderer Studien und ein direkter Ergebnisvergleich ist nur eingeschränkt möglich.

2008 veröffentlichten Skripak et al. (2008) die erste doppelblinde placebokontrollierte Studie zur OIT bei Kuhmilchallergikern. Sie erreichten nach 23 Wochen einen

Anstieg der maximal tolerierten Menge Kuhmilch bei den Kindern der OIT-Gruppe, während die Reaktionsdosis bei den Kindern der Placebo-Gruppe unverändert blieb. Die Zieldosis von 15 ml erreichten jedoch nur vier von 13 Kindern aus der OIT-Gruppe (31 %). Dieses im Vergleich zu unserer und den oben genannten Studien bedeutend schlechtere Ergebnis sehen die Autoren am ehesten in dem hochallergischen Patientenkollektiv oder auch in ihrem Steigerungsprotokoll begründet.

Ergebnisse zur rush-OIT lagen zum Zeitpunkt unseres Studienbeginns nur in Form von Fallberichten vor. Etwa zeitgleich zu unserer Studie führten Longo et al. (2008) eine randomisierte, kontrollierte Studie zur rush-OIT durch. Eingeschlossen wurden hierbei 60 Kinder im Alter von fünf bis 17 Jahren, die bereits bei weniger als 0,8 ml Kuhmilch eine positive Reaktion in der DBPCFC aufwiesen. 30 der 60 Kinder erhielten zunächst im Rahmen eines zehntägigen stationären Aufenthaltes eine rush-OIT mit maximaler Steigerung bis 20 ml. Anschließend wurde die OIT im konventionellen Verfahren mit der Zieldosis von 150 ml bis zu einem Jahr fortgeführt. Nur neun von 30 Kindern (30 %) tolerierten nach der rush-OIT 20 ml, die übrigen Kinder wurden aufgrund von Nebenwirkungen mit einer geringeren Dosis nach Hause in die konventionelle OIT entlassen. Nach der konventionellen OIT tolerierten elf Kinder (36 %) die Höchstdosis von 150 ml, 16 Kinder (54 %) tolerierten 5-150 ml, womit sie eine partielle Toleranz aufwiesen, und drei Kinder (10 %) hatten die OIT wegen unkontrollierbarer Nebenwirkungen beendet. Bei den 30 Kindern der Kontrollgruppe waren keine Veränderungen der Reaktionsdosen in der Abschluss-DBPCFC zu verzeichnen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse fällt auf, dass in der Studie von Longo et al. (2008) bedeutend weniger Probanden die – zumal deutlich geringere – Zieldosis erreichten als in unserer Studie und dass die konventionelle OIT gegenüber der rush-OIT erfolgsversprechender zu sein scheint. Entscheidend hierfür ist jedoch sicherlich die Reaktionsdosis  $<0,8$  ml als Einschlusskriterium. Dadurch wurden die stärksten Allergiker in das Probandenkollektiv selektiert, was sich auch in den viel höheren Werten des kuhmilchspezifischen IgEs widerspiegelt und sich sicherlich negativ auf den Erfolg der OIT auswirkt. Aus der Studie von Longo et al. (2008) wird also deutlich, dass in weiteren Studien Kriterien, welche sich prognostisch günstig auf eine rush-OIT auswirken, etabliert werden müssen.

Martorell Aragonés et al. (2007) publizierten zeitnah einen Fallbericht über vier Kinder, die alle nach einer fünftägigen rush-OIT 200 ml Kuhmilch vertrugen. Drei der

vier Kinder waren jedoch deutlich unter drei Jahre. Zudem ist die Reaktionsdosis der Anfangs-DBPCFC in der Veröffentlichung nicht erwähnt, sodass unklar bleibt, inwieweit ein Anstieg der maximal tolerierten Menge Kuhmilch nach rush-OIT stattgefunden hat.

Des Weiteren wurden in den letzten Jahren mehrere Studien zur rush-OIT bei Hühnerei- und Erdnussallergie veröffentlicht. Die Studien bei Hühnereiallergie zeigten vielversprechende Daten (Itoh et al., 2010; García Rodríguez et al., 2011), wogegen bei Erdnussallergie die konventionelle OIT der rush-OIT überlegen scheint (Blumchen et al., 2010).

In den oben genannten Studien zur Kuhmilch-OIT wurde bislang jedoch nicht untersucht, inwieweit es sich bei dem durch die OIT erzielten Effekt um eine Desensibilisierung oder eine Toleranz handelt. Unter Desensibilisierung versteht man die Fähigkeit, nach OIT mehr allergene Substanz ohne die Entwicklung allergischer Symptome zu sich nehmen zu können. Um eine Desensibilisierung aufrechtzuerhalten, ist ein regelmäßiger Allergenkontakt nötig. Toleranz ist dagegen als eine permanente Symptomlosigkeit auf eine zuvor allergieauslösende Substanz definiert, auch nach langer Allergenmeidung (Skripak et al., 2008). In unserem Studienprotokoll wurde hierzu ein zweiwöchiger Kuhmilchverzicht vor der Abschluss-DBPCFC eingebaut. Vier von zehn Kindern (40 %) vertrugen anschließend eine geringere Menge Kuhmilch als während der Erhaltphase. Buchanan et al. (2007) beobachteten vier Kinder, die nach erfolgreicher Hühnerei-OIT und negativer DBPCFC eine ca. viermonatige Allergenmeidung einhielten. Hiernach zeigten zwei der Kinder erneut eine positive DBPCFC. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ca. die Hälfte der Patienten eine regelmäßige Einnahme des Allergens benötigt und es sich somit um desensibilisierte Kinder handelt. Ob die andere Hälfte der Patienten eine tatsächliche Toleranz durch OIT entwickelt hat, bleibt jedoch ungeklärt; noch längere Zeiträume der Allergenmeidung wären hierzu nötig. In jedem Fall erlauben diese Ergebnisse, zunächst den regelmäßigen Allergenverzehr nach OIT zu empfehlen, um den durch die OIT erworbenen Schutz aufrechtzuerhalten.

Die Abbruchquote liegt in unserer Studie bei 21 % (drei von dreizehn Kindern) und bewegt sich damit in dem Bereich anderer Studien. In zwei Fällen erfolgte der vorzeitige Abbruch der OIT durch ärztliche Anweisung nach wiederholten

Nebenwirkungen, in einem Fall auf Wunsch der Eltern aus Angst vor Nebenwirkungen. Die Rate der Therapieversager ist in anderen Studien mit 7-21 % angegeben (Morisset et al., 2007; Patriarca et al., 2003; Longo et al., 2007; Meglio et al., 2004; Skripak et al., 2008), in allen Fällen waren unkontrollierbare Nebenwirkungen für das vorzeitige Studienende verantwortlich.

Das Fehlen einer Placebo- oder zumindest einer Kontrollgruppe ist ein Defizit unserer Studie. Um eine endgültige Aussage über die Effektivität der rush-OIT zu machen, ist eine randomisierte, möglichst placebokontrollierte Studie vonnöten. Da unsere Studie jedoch eine Pilotstudie zur rush-OIT darstellt und die somit fehlenden Voreinschätzungen bezüglich der Effektivität die Patientenrekrutierung zu Studienbeginn erschwerten, erschien es uns sinnvoller, zunächst der größtmöglichen Probandengruppe eine OIT-Behandlung zukommen zu lassen. Außerdem lag zwischen der Anfangs- und Abschluss-DBPCFC aufgrund des rush-Verfahrens ein bedeutend kürzerer Zeitraum als bei der konventionellen OIT, was die Entwicklung einer natürlichen Toleranz unwahrscheinlich macht. Des Weiteren spricht das Alter unserer Probanden gegen eine natürliche Toleranzentwicklung. Um die rush-OIT weiter zu entwickeln und ggf. zur Standardtherapie zu etablieren, bedarf es nun jedoch weiterer placebogesicherter Ergebnisse.

## **4.2 Wer profitiert von der oralen Immuntherapie im rush-Verfahren?**

Die Ergebnisse dieser und anderer Studien geben Hoffnung, Kuhmilchallergien mittels (rush-)OIT erfolgreich behandeln zu können. Es gibt jedoch Kinder, die die Zieldosis nicht erreichen oder die OIT wegen allergischer Symptome abbrechen müssen. Da die OIT aber eine zeitaufwendige und beim Rush-Verfahren aufgrund des stationären Aufenthaltes auch kostspielige Angelegenheit ist, wäre es hilfreich, prognostische Marker bezüglich des OIT-Erfolgs zu ermitteln. Es scheint, dass hohe maximal tolerierte Kuhmilchmengen nach OIT mit einem niedrigen kuhmilchspezifischen IgE und einer kleinen Quaddel beim Hautpricktest korrelieren (Meglio et al., 2004). Unsere Daten deuten auch in diese Richtung, nur konnte wie auch schon bei Skripak et al. (2008) bei so kleiner Probandenzahl kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Ebenfalls gibt es Hinweise darauf, dass Kinder mit Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis schlechter auf OIT ansprechen (Staden et al., 2007). In unserer Studie haben wir diesen Zusammenhang nicht unmittelbar untersucht; trotz einer hohen Asthmaprävalenz in unserer Studienpopulation (85 %) war die rush-OIT jedoch bei der Mehrzahl der Patienten erfolgreich.

Wenn auch ein hohes kuhmilchspezifisches IgE, eine starke Reaktion beim Hautpricktest und zusätzliche atopische Erkrankungen ein schlechteres Outcome der OIT prophezeien, so muss man sich doch vergegenwärtigen, dass genau diese Kinder am meisten von einer OIT profitieren würden, da sie am stärksten von anaphylaktischen Reaktionen bedroht sind und natürliche Toleranzentwicklungen seltener vorkommen. Eine Möglichkeit bestünde darin, Kindern mit diesem hohen Risikoprofil eine OIT mit geringerer Zieldosis zukommen zu lassen.

### **4.3 Nebenwirkungen während der oralen Immuntherapie**

Alle Studienteilnehmer entwickelten während der OIT Nebenwirkungen im Sinne allergischer Reaktionen. Bei der rush-OIT waren 21 % der Kuhmilchgaben mit Nebenwirkungen assoziiert, nach der rush-Phase waren es nur noch 4,3 %. Die Mehrzahl der Reaktionen war ohne medikamentöse Therapie kontrollierbar, Adrenalin kam zu keinem Zeitpunkt zum Einsatz.

Damit ist die Nebenwirkungsrate unserer Studie zum Teil deutlich höher als in den Studien zur konventionellen Kuhmilch-OIT, in denen nur 50-60 % der Patienten allergische Reaktionen unter OIT entwickelten (Patriarca et al., 2003; Meglio et al., 2004; Morisset et al., 2007). Das liegt zum einen wahrscheinlich im rush-Protokoll begründet. Dafür spricht, dass die Nebenwirkungen auch in unserer Studie in der Erhaltphase bzw. in der konventionellen OIT deutlich abnahmen. Außerdem haben Longo et al. (2008) ebenfalls beobachtet, dass Nebenwirkungen unter rush-OIT häufiger und heftiger auftraten als unter konventioneller OIT. Zum anderen ist diese Differenz aber sicherlich auch dadurch bedingt, dass in unserer im Gegensatz zu anderen Studien (Patriarca et al., 2003; Meglio et al., 2004) keine prophylaktische Gabe von Antihistaminika erfolgte, um frühe allergische Symptome nicht zu kaschieren.



Insgesamt ist ein direkter Vergleich der Nebenwirkungen jedoch schwierig, da wir in unserer Studie nur objektive Symptome als Nebenwirkungen bewerteten. So berichten Skripak et al. (2008) zum Beispiel, dass in ihrer Studie 45 % aller verabreichten Kuhmilchgaben – scheinbar doppelt so viele wie in unserer Studie – mit Nebenwirkungen assoziiert waren. In dieser Studie wurden jedoch auch alle subjektiven Symptome wie Bauchschmerzen und orales Allergiesyndrom registriert. Nimmt man dagegen die Verabreichung von Medikamenten als Indikator für Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkung, ergibt sich keine eindeutige Differenz in den beiden Studien. So kam Salbutamol bei Skripak et al. (2008) und bei uns etwa gleich häufig zum Einsatz, nämlich in 0,8 bzw. 0,9 % aller Kuhmilchgaben. Auch Antihistaminika kamen ähnlich oft zum Einsatz, sodass insgesamt die Quantität und Qualität der Nebenwirkungen in den beiden Studien vergleichbar erscheinen.

In der Literatur wird bisweilen über den Bedarf von Adrenalin während der stationären Phase der OIT berichtet (Longo et al., 2008; Skripak et al., 2008), aber auch im Rahmen einer ambulanten konventionellen OIT sind Anwendungen von Adrenalin – sowohl intramuskulär als auch inhalativ – beschrieben (Barbi et al., 2012). Dieser gehäufte Einsatz steht zunächst im Kontrast zu unseren Daten. Allerdings wird der Einsatz von Adrenalin zum Teil unterschiedlich gehandhabt. Insbesondere in den US-amerikanischen Richtlinien wird für ein sehr schnelles Einsetzen von Adrenalin, vor allem als Selbstmedikation durch die Patienten, plädiert (Sampson et al., 2006). In Deutschland wird in der Regel bei isoliertem Auftreten von Hautsymptomen oder leichten gastrointestinalen Symptomen die Therapie mit Antihistaminika und systemischen Steroiden begonnen (AWMF-Leitlinien). Die Patienten bzw. ihre Eltern wurden von uns dementsprechend instruiert.

Es gibt Hinweise in der Literatur, dass Nebenwirkungen unter OIT insbesondere unter dem Einfluss von Augmentationsfaktoren wie körperlicher Belastung oder Infekten auftreten (Staden et al., 2007). In einem Fallbericht wird ein Junge beschrieben, der nach OIT regelmäßig 300 ml Kuhmilch vertrug und plötzlich nach intensiver sportlicher Belastung unmittelbar nach Kuhmilcheinnahme eine anaphylaktische Reaktion erfuhr (Caminiti et al., 2007). Auch wir beobachteten ein höheres Risiko allergischer Reaktionen bei bestehenden Augmentationsfaktoren, sodass wir die Patienten anwies, nach Kuhmilcheinnahme für drei Stunden auf

körperliche Belastung zu verzichten und während der Infekte die Kuhmilchmenge prophylaktisch um die Hälfte zu reduzieren.

Insgesamt sind die Nebenwirkungen unter der rush-OIT als moderat bis schwer, jedoch kontrollierbar zu bewerten. Inwiefern sie im Vergleich zu dem Risiko schwerer allergischer Reaktionen nach akzidentellem Verzehr des Allergens im Rahmen einer Eliminationsdiät eine hinnehmbare Größe darstellen, lässt sich noch nicht endgültig sagen. Für eine genauere Risiko-Nutzen-Abwägung der rush-OIT sind placebokontrollierte Daten über die Nebenwirkungen unverzichtbar.

#### **4.4 Immunologische Veränderungen unter oraler Immuntherapie**

In dieser Studie wurden vor der OIT, nach der Erhaltphase sowie nach der Diätphase das kuhmilchspezifische IgE, das kuhmilchspezifische IgG4 und die eosinophilen Granulozyten im Serum der Patienten bestimmt. Außerdem wurde zu diesen Zeitpunkten ein Hautpricktest mit Kuhmilch durchgeführt. Lediglich bei dem kuhmilchspezifischen IgG4 war eine signifikante Veränderung im Sinne eines Anstiegs nach OIT zu verzeichnen. Alle anderen Größen blieben im Mittel unverändert.

In anderen Studien wurde dagegen von signifikanten Abfällen des kuhmilchspezifischen IgEs nach OIT berichtet (Buchanan et al., 2007; Longo et al., 2008; Patriarca et al., 2003; Staden et al., 2007). Tatsächlich liegen diese Daten aber nicht im Widerspruch zu den unseren, da die beobachteten Abfälle des IgEs zwischen sechs und 24 Monaten nach OIT gemessen wurden. Durch das rush-Protokoll in unserer Studie umfassen die Messungen aber einen bedeutend geringeren Zeitraum, nämlich meistens unter sechs Monaten. Und da davon auszugehen ist, dass eine Veränderung im spezifischen IgE ein längerfristiger Prozess ist, kann dieser erst nach längerer Studiendauer beobachtet werden. Skripak et al. (2008) ermittelten drei bzw. sechs Monate nach OIT ebenfalls keine Veränderungen des kuhmilchspezifischen IgEs.

Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen des Hautpricktests: In mehreren Studien kam es zu einer signifikanten Größenabnahme der Quaddel nach OIT (Meglio et al., 2004; Morisset et al., 2007; Blumchen et al., 2010); in einer Studie wird sogar von einigen negativen Hautpricktests nach OIT berichtet (Patriarca et al., 2003). Diese

Daten wurden sechs bis 18 Monate nach OIT erhoben, im Gegensatz zu den Daten unserer Studie, die einen Messungszeitraum von weniger als sechs Monaten nach OIT umfassen.

Der erwartete Anstieg der kuhmilchspezifischen IgG4-Konzentration nach OIT scheint zunächst für eine physiologische Reaktion nach stattgefundenem Allergenkontakt zu sprechen (Stapel et al., 2008). Jedoch könnte dieser Anstieg auch auf die Entstehung oraler Toleranz deuten: Durch den regelmäßigen Allergenkontakt während der OIT kommt es zu einer Aktivierung regulatorischer T-Zellen, die Interleukin 10 (IL-10) produzieren, welches dann wiederum die IgG4-Produktion aktiviert (Satoguina et al., 2005). Zusätzlich konnte bei Kuhmilchallergikern bereits gezeigt werden, dass Toleranz durch allergeninduzierte IL-10-Produktion entsteht (Tiemessen et al., 2004). Der von uns beobachtete Anstieg des kuhmilchspezifischen IgG4 entspricht den Daten anderer Studien (Patriarca et al., 2003; Skripak et al., 2008; Blumchen et al., 2010).

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob kuhmilchallergische Kinder nach OIT im rush-Verfahren relevante Mengen Kuhmilch vertragen und somit schnell vor schweren allergischen Reaktionen nach akzidentellem Verzehr geschützt sind. Die Kuhmilchallergie wurde mittels DBPCFC bestätigt und die rush-OIT erfolgte nach unserem Steigerungsprotokoll innerhalb eines siebentägigen stationären Aufenthaltes. Die Kinder, deren maximal tolerierte Menge Kuhmilch in diesem Zeitraum nicht auf die Zieldosis von 100 ml gesteigert werden konnte, setzten nach Entlassung mit einer konventionellen OIT fort. Zur Überprüfung, inwieweit eine regelmäßige Einnahme von Kuhmilch nach OIT zum Erhalt der Toleranz nötig ist, hielten anschließend alle Kinder vor der zweiten DBPCFC eine zweiwöchige Kuhmilchdiät. Die rush-OIT war bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer erfolgreich und entspricht damit in etwa den Daten vorheriger Studien zur konventionellen OIT. Kinder mit einem hohen kuhmilchspezifischen IgE scheinen nach rush-OIT kleinere Mengen Kuhmilch zu vertragen als Kinder mit niedrigem kuhmilchspezifischen IgE. Nebenwirkungen waren zwar kontrollierbar und im Verlauf abnehmend, jedoch häufig und zum Teil schwerwiegend. Eine 24-Stunden-Hotline für die Studienteilnehmer sowie engmaschiger Kontakt zwischen Patienten und Ärzten sind auch nach erfolgreicher OIT unabdingbar für diese Therapieform. Insgesamt scheint die rush-OIT damit zwar eine aufwendige und nebenwirkungsreiche, aber auch erfolgversprechende Therapieoption bei persistierender Kuhmilchallergie zu sein. Inwieweit die rush-OIT jedoch für eine Etablierung im klinischen Alltag geeignet ist, muss durch weitere Untersuchung erprobt werden. Insbesondere bedarf es hier randomisierter, placebogegesicherter Studien sowie Langzeitdaten nach OIT. Bis dahin sollten sämtliche Versuche der OIT bei Nahrungsmittelallergien ausschließlich in erfahrenen Studienzentren stattfinden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol* 2006;18:738-44.
- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-52.
- Barbi E, Longo G, Berti I et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol* 2012;40:41-50.
- Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W et al. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999;54:894-5.
- Beyer K, Cooke RJ, Vandenplas Y et al. Hypoallergenicity: A Principle for the Treatment of Food Allergy. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:37-47.
- Beyer K. Characterization of allergenic food proteins for improved diagnostic methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:189-97.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods. *Allergy* 2004;59:690-7.
- Blumchen K, Ulbricht H, Staden U et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:83-91.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
- Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-688.
- Bohle B. T lymphocytes and food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:424-33.
- Boye JI. Food allergies in developing and emerging economies: need for comprehensive data on prevalence rates. *Clin Transl Allergy* 2012;2:25.
- Brockow K, Ring J. Food anaphylaxis. *Anal Bioanal Chem* 2009;395:17-23.
- Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-6.
- Buchanan AD, Green TD, Jones SM et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
- Burks W, Bannon GA, Sicherer S et al. Peanut-induced anaphylactic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:165-72.

Caminiti L, Passalacqua G, Vita D et al. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergy* 2007;62:335-6.

Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.

Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1848-56.

Christie L, Hine J, Parker J et al. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1648-51.

Coombes JL, Maloy KJ. Control of intestinal homeostasis by regulatory T cells and dendritic cells. *Semin Immunol* 2007;19:116-26.

Docena GH, Fernandez R, Chirido FG et al. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy* 1996;51:412-6.

Edwards HE. Oral desensitization in food allergy. *Can Med Assoc J* 1940;43:234-36.

Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003;58:1217-23.

Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:e8.

Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. *Clin Exp Allergy* 2005;35:751-6.

Finkelstein, zitiert in Vaughan WT. *Practice in allergy* 1939. Mosby, St. Louis, p 338.

Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L et al. Peanut allergy: Recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1195-201.

Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y et al. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.

García Rodríguez R, Urra JM, Feo-Brito F et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1289-96.

Garside P, Mowat AM. Mechanisms of oral tolerance. *Crit Rev Immunol* 1997;17:119-37.

Heath WR, Belz GT, Behrens GM et al. Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens. *Immunol Rev* 2004;199:9-26.

Heine RG, Elsayed S, Hosking CS et al. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:217-25.

Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:33-7.

Host A, Halken S, Jacobsen HP et al. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S490.

Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int* 2010;59:43-51.

Jäger L, Wüthrich B, Ballmer-Weber B et al. *Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen*. 3. Auflage, 2008. Kapitel 8:111-220. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

Janeway JC, Travers P, Walport M et al. *Immunologie*. 5. Auflage, 2002. Kapitel 1:1-35. Spektrum Verlag.

Kulig M, Bergmann R, Tacke U et al. Long-lasting Sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:61-67.

Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Jun;121:1331-6.

Leech SH, Mitchison NA. Effect of prior sensitization with hapten on the antibody response to hapten-conjugated tolerogen of mice tolerized by low doses of bovine IgG. *Eur J Immunol* 1976;6:810-6.

Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986-93.

Longo G, Barbi E, Berti I et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.

Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC et al. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol* 2007;35:174-6.

Masoli M, Fabian D, Holt S et al. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.

McSorley SJ, Garside P. Vaccination by inducing oral tolerance? *Immunol Today* 1999;20:555-60.

Meglio P, Bartone E, Plantamura M et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7.

Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440-5.

Mofidi S, Bardina L, Chatchatee P et al. Reaction to food products labeled dairy-free: quantity of milk contaminant. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:138.

Monti G, Libanore L, Lala R et al. Multiple bone fractures in an 8-year-old child with cow's milk allergy and inappropriate calcium supplementation. *Ann Nutr Metab* 2007;51:228-231.

Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:12-9.

Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.

Nelson HS, Lahr J, Rule R et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanuts extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-51.

Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007;62:729-32.

Niggemann B, Lange L, Finger A et al. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:261-3.

Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy* 2001;56:105-8.

Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:256-62.

Patriarca G, Romano A, Venuti A et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol* 1984;12:275-81.

Patriarca G, Nucera E, Roncallo C et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459-65.

Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E et al. Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. *Dig Dis Sci* 2006;51:471-3.

Priault G, Nagler-Anderson C. Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation? *Immunol Rev* 2005;206:204-18.

Probst HC, Lagnel J, Kollias G et al. Inducible transgenic mice reveal resting dendritic cells as potent inducers of CD8+ T cell tolerance. *Immunity* 2003;18:713-20.

Ring J, Behrendt H, de Weck A. History and classification of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:1-11.



Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L et al. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy* 2012;67:951-7.

Rona RJ, Keil T, Summers C et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-647.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.

Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.

Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.

Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S540-7.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.

Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-99.

Satoguina JS, Weyand E, Larbi J et al. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. *J Immunol* 2005;174:4718-26.

Saurer L, Mueller C. T cell-mediated immunoregulation in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2009;64:505-19.

Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen, Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2007;50:701-710.

Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:716-23.

Schwartz RH. T cell anergy. *Annu Rev Immunol* 2003;21:305-34.

Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Adv Pediatr* 2002;49:299-316.

Shek LPC, Bardina L, Castro R et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005;60:912-9.

Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:470-5.

Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1146-50.

Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH et al. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:53-6.

Simons FER, Chad ZH, Gold M. Anaphylaxis in children: real-time reporting from a national network. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org* 2004;(Suppl.):242-4.

Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367-74.

Skripak JM, Matsui EC, Mudd K et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.

Skripak JM, Nash SD, Rowley H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154-60.

Smitde V, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med* 2005;28:381-8.

Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1541-6.

Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K et al. Spezifische orale Toleranzinduktion bei Nahrungsmittelallergie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006;154:432-38.

Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.

Staden U, Blumchen K, Blankenstein N et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:418-9.

Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008;63:793-6.

Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007;449:419-26.

Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:207-13.

Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA et al. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:932-9.

Wal JM. Immunochemical and molecular characterization of milk allergens. *Allergy* 1998;53:114-7.

Weiner HL. Oral tolerance for the treatment of autoimmune diseases. *Annu Rev Med* 1997;48:341-51.

Wüthrich B, Hofer T. Nahrungsmittelallergien. III. Therapie: Eliminationsdiät, symptomatische medikamentöse Prophylaxe und spezifische Hyposensibilisierung. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;116:1401-10.

Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008;112:1557-69.

## Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
Ak	Antikörper
APZ	antigenpräsentierende Zelle
DBPCFC	double-blind placebo-controlled food challenge (deutsch: doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation)
DZ	dendritische Zelle
HLA	Human Leucocyte Antigen
IgE	Immunglobulin-E
IgG4	Immunglobulin-G4
MHC	Major Histocompatibility Complex
OIT	orale Immuntherapie

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Nike Blankenstein, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Orale Immuntherapie bei Kindern mit persistierender Kuhmilchallergie* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

### Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich, Nike Blankenstein, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

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

*Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy.*

Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2008.

Beteiligung an

- Datenerhebung, Dokumentation und Auswertung
- Grafikerstellung

Unterschrift der Doktorandin

Unterschrift, Datum und Stempel  
der betreuenden Hochschullehrerin

## **Curriculum Vitae**

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

## Publikationsliste

U. Staden, K. Blumchen, N. Blankenstein, N. Dannenberg, H. Ulbricht, K. Dobberstein, M. Ziegert, B. Niggemann, U. Wahn, K. Beyer. *Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 122, Issue 2, Pages 418-419, 2008.

## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein ganz herzlicher Dank meiner Betreuerin Prof. Dr. Kirsten Beyer für ihre intensive Betreuung, fachliche Beratung und Unterstützung.

Ich danke Dr. med. Katharina Blümchen für die gute, oft auch lustige Zusammenarbeit sowie für die geduldige und zeitintensive Hilfe bei der Datenauswertung.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Ute Staden, die mich in die klinische Allergologie eingearbeitet und mich für diese begeistert hat.

Prof. Dr. Bodo Niggemann danke ich für die Beratung und die hilfreichen Literaturtipps.

Zum Schluss geht mein besonderer Dank an die StudienteilnehmerInnen und ihre Familien, die mit ihrem Vertrauen in unsere Arbeit diese Studie erst ermöglicht haben.