

# Standardisierung von oralen Provokationstests bei Nahrungsmittelallergien

## Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

BODO NIGGEMANN, STEPHAN ERDMANN, THOMAS FUCHS, MARGOT HENZGEN, LOTHAR JÄGER, JÖRG KLEINTEBBE, UTE LEPP, MARTIN RAITHEL, IMKE REESE, JOACHIM SALOGA, INES VIELUF, STEFAN VIETHS, TORSTEN ZUBERBIER, THOMAS WERFEL

Autorengruppe der AG Nahrungsmittelallergie der DGAKI

### Standardization of oral food challenges in food allergies

### Schlüsselwörter

Nahrungsmittel  
– Allergie –  
Provokation –  
DBPCFC –  
Diagnostik

### Key words

Food – allergy –  
challenge –  
DBPCFC –  
diagnostics

### Entwicklungsstufe 1

(S1)

### Stand

6. September 2005

### Einleitung

Häufig werden Nahrungsmittel als Ursache von Krankheitserscheinungen vermutet. Die Kausalität zu beweisen bereitet jedoch oft erhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Das Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) [29] wurde aktualisiert und überarbeitet. Es soll zur Standardisierung der Diagnostik von IgE-vermittelten Krankheitserscheinungen auf Nahrungsmittel beitragen. Eingeschlossen sind auch nicht IgE-vermittelte immunologische Reaktionen, z. B. lymphozytär vermittelte [54]. Keine Berücksichtigung finden dagegen andere Reaktionsarten durch Nahrungsmittel, wie z. B. Enzymdefekte oder nicht allergische Hypersensitivität (z. B. pseudoallergische Reaktionen auf Nahrungsmitteladditiva und natürliche Nahrungsbestandteile wie Aromastoffe) [56, 58].

### Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Bei der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie gibt es – außerhalb von oralen Provokationen – keinen einzelnen beweisenden Parameter [28, 40, 52]. Ein stufenweises Vorgehen unter Berücksichtigung individueller Faktoren ist sinnvoll. Die Diagnostik der

Nahrungsmittelallergie unterscheidet sich prinzipiell nicht wesentlich von der Diagnostik anderer allergischer Erkrankungen (Tab. 1) [4, 8].

Neben einer eindeutigen Anamnese stellt der orale Provokationstest den einzigen beweisenden Parameter der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie dar.

### Anamnese

Die Anamnese stellt nach wie vor den ersten und wichtigsten Mosaikstein der Diagnostik bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie dar [6]. Mithilfe der Anamnese kann bereits versucht werden, Verbindungen zwischen klinischen Symptomen und der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel herzustellen sowie IgE-vermittelte Reaktionen von nicht allergischer Hypersensitivität zu unterscheiden [45].

Wenn ein Patient z. B. berichtet, dass zweimal nach Genuss von Erdnuss innerhalb von Minuten typische Sofortsymptome (z. B. Lippenödem, generalisierte Urtikaria) auftraten, und spezifisches IgE gegen Erdnuss nachgewiesen werden kann, ist eine orale Provokation nicht zwingend notwendig [57]. Wenn dagegen ein Patient (z. B. mit atopischer Dermatitis) nur den Verdacht auf eine nahrungsmittelabhängige Verschlechterung des Ekzems hat, sind Provokationstests (möglichst als „double-blind, placebo-controlled food challenge“ [DBPCFC], [55]) indiziert. In Auswertungen zu Spätreaktionen nach oraler Provokation hatte die Anamnese keine hohe diagnostische Spezifität [7, 32].

### Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Bodo Niggemann  
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
E-Mail: bodo.niggemann@charite.de

Der Stellenwert der Anamnese ist sehr hoch bei Allergien vom Soforttyp und weniger hoch bei verzögert einsetzenden allergischen Symptomen.

### Symptom-Nahrungsmittel-Tagebücher

Symptom-Nahrungsmittel-Tagebücher, z. B. über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen geführt, geben einer allergologisch versierten Ernährungsfachkraft einen Überblick über die zugeführten Nahrungsmittel sowie über die Lebensumstände des Patienten und können so häufig bereits eine Zuordnung von Symptomen zu bestimmten Nahrungsmitteln erlauben und damit verdächtige Auslöser einengen. Eine Schwierigkeit stellen dabei versteckte und zum Teil nicht deklarationspflichtige Nahrungsmittelbestandteile, z.B. in kommerziell gefertigter Nahrung, dar [34].

Symptom-Nahrungsmittel-Tagebücher können die Anamnese bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie ergänzen.

### In-vitro-Diagnostik und Pricktestung

Zur In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittelallergien liegt ein aktuelles Positionspapier der DGAKI vor [23], für die Routine sind insbesondere Bestimmungen von spezifischem IgE verfügbar. Die Aussagefähigkeit ist besonders bei den Nahrungsmitteln in Abhängigkeit vom Allergen eingeschränkt [14, 41, 48], was falsch positive und negative Testergebnisse zur Folge hat. So ließ sich bei etwa 10% aller positiven oralen Provokationen bei Säuglingen und Kleinkindern mit atopischer Dermatitis weder ein positiver Hautpricktest noch spezifisches IgE im Serum nachweisen [30]. Als Alternative zur Bestimmung von spezifischem IgE im Serum bieten sich Hautpricktests an, die mit nativen Nahrungsmitteln durchgeführt werden sollten [23].

Die Untersuchung von spezifischem IgE (nicht jedoch von spezifischem IgG) bzw. die Durchführung von Hautpricktests ergänzen die allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie.

### Epikutantestung

Ein „neues“ diagnostisches Instrument in der Untersuchung von Nahrungsmittelallergien stellt die Epikutantestung mit nativen Nahrungsmitteln (sog. Atopy-Patch-Test [APT]) dar, die in mehreren Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern oral provozierte Ekzemreaktionen mit hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität anzeigte [21, 31, 41, 53]. Epikutantests mit Nahrungsmitteln stellen eine

**Tabelle 1. Diagnostische Möglichkeiten bei Nahrungsmittelallergie**

Anamnese
— Durch Arzt und Ernährungsfachkraft
Symptom-Nahrungsmittel-Tagebuch
In-vitro-Untersuchungen
— Spezifisches IgE (plus Gesamt-IgE)
Bei speziellen Fragestellungen:
— Allergeninduzierte Mediatorfreisetzung (Histamin, Cysteinyl-Leukotriene, ECP, Methylhistamin im Urin)
— Allergeninduzierte Lymphozytenstimulation
In-vivo-Untersuchungen
— Hauttests
— Eliminationsdiät
— Orale Provokationen
<small>ECP, Eosinophiles kationisches Protein</small>

Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten dar, sollten jedoch noch in größer angelegten Studien näher untersucht werden, bevor sie in Routineuntersuchungen eingesetzt werden. Die Erfahrungen sind auf das Säuglings- und Kindesalter begrenzt, und die Interpretation von Testreaktionen ist nicht immer einfach. Größere Erfahrungen liegen für die Nahrungsmittel Milch, Ei, Soja und Weizen vor. Für die beiden Letztgenannten ist es wichtig, auf die vorpublizierten Konzentrationen zu achten [41], da diese Nahrungsmittel in höheren Konzentrationen hautreizend wirken können. Neue Daten weisen darauf hin, dass für Kuhmilch und Hühnerei bei positivem APT in Verbindung mit dem Nachweis von spezifischem IgE gegen Kuhmilch und Hühnerei ab einer CAP-Klasse 4 orale Provokationen im Säuglings- und Kleinkindesalter vielleicht nicht notwendig sind [41]. Allerdings ist es wichtig, dass der APT von trainierten Personen abgelesen wird, da irritative Reaktionen bei Kindern mit atopischer Dermatitis nicht selten sind. Für das Erwachsenenalter liegen keine Daten vor.

Der Epikutantest mit Nahrungsmitteln (Atopy-Patch-Test) hat noch keinen festen Stellenwert in der Alltagsdiagnostik.

### Doppelblinde plazebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation

Der „Goldstandard“ der Nahrungsmittelallergiediagnostik ist nach wie vor die doppelblinde, plazebokontrolliert durchgeführte orale Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) [1, 5, 6, 25, 36, 44]. Für den Fall der oralen Provokationstestung bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien verweisen wir auf die Leitlinie von Henzgen et al. [20]. Mit diesem Testverfahren kann – unabhängig von subjektiven Faktoren – die klinische Aktualität von vorhandenen Sensibilisierungen oder vermeintlich beobachteten

Tabelle 2. Beispiel einer oligo-allergenen Basisdiät

- Als Getreide: Reis
- Als Fleisch: Lamm, Pute
- Als Gemüse: Blumenkohl, Broccoli, Gurke
- Als Fett: raffiniertes Pflanzenöl, milchfreie Margarine
- Als Getränke: Mineralwasser, schwarzer Tee
- Als Gewürze: Salz/Zucker

Symptomen gesichert werden. Bemerkt sei, dass die Durchführung von oralen Provokationstestungen unter DRG-Bedingungen (d. h. stationäre Kostenerstattung gemäß Diagnosen und nicht gemäß Bettenbelegung) möglicherweise nur in eingeschränktem Maße zu realisieren ist.

Der „Goldstandard“ der Nahrungsmittelallergiediagnostik ist die doppelblinde, plazebokontrollierte durchgeführte orale Nahrungsmittelprovokation.

Patienten mit zweifelsfrei zuzuordnenden anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel werden in der Regel keiner Provokationstestung unterzogen [2, 24]. Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien im Sinne eines oralen Allergiesyndroms (OAS) [37] lassen sich ebenfalls meist aufgrund der Klinik in Verbindung mit dem entsprechenden Sensibilisierungsmuster diagnostizieren und erfordern nicht zwingend orale Provokationen.

Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen in der Anamnese stellen in der Regel eine Kontraindikation für die Durchführung von oralen Provokationstests dar.

### Vorgehen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie

Bei einem Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie, der sich in erster Linie durch eine hinweisende Anamnese ergeben hat, sollten In-vivo-Untersuchungen (z. B. Hauttests) und/oder In-vitro-Untersuchungen (z. B. spezifisches IgE im Serum) angeschlossen werden (Abb. 1) [33]. Bei unklarem Zusammenhang und nicht lebensbedrohlichen Reaktionen kann ein Symptom-Nahrungsmittel-Tagebuch geführt werden. Bei bedrohlichen Reaktionen ist umgehend eine weiterführende stationäre Abklärung erforderlich.

Ist eine Zuordnung der Krankheitserscheinungen zur Aufnahme von bestimmten Nahrungsmitteln nicht möglich (z. B. bei atopischer Dermatitis, chronischer Urtikaria), wird der Patient auf eine oligo-allergene Basisdiät gesetzt. Bei Säuglingen sollte diese aus einer intensiv hydrolysierten Eiweißpräparation (oder einer Aminosäuren-Formula) bestehen, bei älteren Kindern und Erwachsenen z. B. aus den in Tabelle 2 genannten seltener allergieauslösenden Nahrungsmitteln. Die einzelnen Bestandteile müssen selbstverständlich individuell festgelegt werden und sind frei kombinierbar. Dabei kann man sich an den spezifischen IgE-Antikörpern orientieren. In einigen Fällen wird man aber auch Nahrungsmittel, gegen die eine schwache Sensibilisierung besteht, im Regime belassen müssen. Auch auf hydrolysierte Eiweißpräparationen sind allergische Symptome möglich – bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen [9, 10, 35, 38, 42, 43]. Bei Erwachsenen ist (u. a. bei nicht interpretierbaren Ergebnissen) eine noch strengere oligo-allergene Basisdiät möglich, z. B. in Form einer (bis zu fünftägigen) „Teepause“ oder der „Reis-Kartoffel-Wasser-Diät“. Bei längerer Dauer droht eine qualitative und quantitative nutritive Unterversorgung.

Tritt unter der oligo-allergenen Basisdiät keine Besserung des klinischen Bildes (z. B. des Ekzems) auf, erscheint die Wertigkeit einer Nahrungsmittelallergie für die Symptomatik des Patienten fraglich. In diesem Fall sind Provokationstestungen meist nicht notwendig und diätetische Einschränkungen nicht erforderlich. Dies gilt nicht für die seltenen Fälle, in denen objektivierbare Symptome gegen die in der Basisdiät verwendeten Nahrungsmittel zu berücksichtigen sind. Wird eine Besserung der Symptome beobachtet, schließen sich orale Provokationstestungen an.

Besteht ein spezifischer Verdacht gegen ein Nahrungsmittel, kann dieses durch eine (meist mindes-

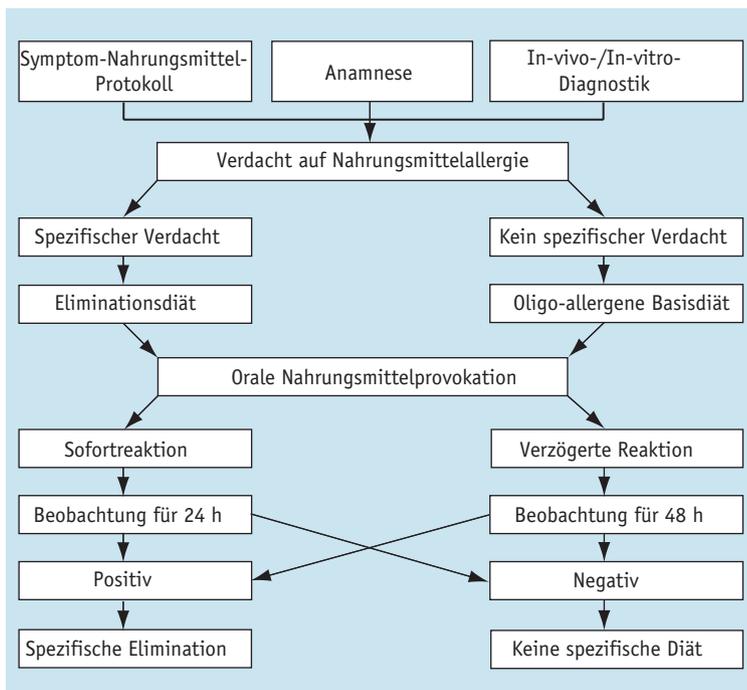


Abbildung 1. Flusschema zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie [26]

tens siebentägige) Eliminationsdiät (d. h. gezieltes Weglassen eines oder mehrerer Nahrungsmittel, z. B. Milch, Ei) entzogen werden. Diese Eliminationsdiät kann oft schon (nach einer entsprechenden Ernährungsberatung) zu Hause begonnen werden. Im Anschluss daran werden orale Provokationstests durch eine allergologisch qualifizierte Fachkraft durchgeführt – am besten als DBPCFC.

Offene orale Provokationen haben einen Stellenwert, insbesondere wenn sie im Ergebnis negativ sind (Abb. 2). Grenzen des offenen Provokationstests sind durch psychologische Faktoren, fehlende Objektivierung und bei zu erwartenden Spätreaktionen gegeben. Vor eingreifenden diätetischen Maßnahmen (z. B. kuhmilchfreie Ernährung bei Säuglingen und Kleinkindern) sowie bei schwerer atopischer Dermatitis sollte man orale Provokationen primär doppelblind und plazebokontrolliert durchführen.

Fallen die oralen Provokationstests positiv aus, wird das entsprechende Nahrungsmittel aus dem Speiseplan gestrichen; bei negativem Ergebnis sind – nach Prüfung der Möglichkeit einer „falsch“ negativen Reaktion – spezifische diätetische Einschränkungen nicht notwendig. Gründe für „falsch“ positive Reaktionen können z. B. subjektive Reaktionen auf Nahrungsmittel sein.

Die Reihenfolge der zu provozierenden Nahrungsmittel richtet sich nach

- allergologischen Befunden,
- individuellen Ernährungsgewohnheiten und
- ernährungsphysiologischen Notwendigkeiten.

Dies gilt sowohl für die Reihenfolge der oralen Provokationstestungen (am besten als DBPCFC) nach Eliminationsdiät als auch für die Reihenfolge:

1. oligo-allergene Basisdiät,
2. Provokation einzelner wichtiger Nahrungsmittel (ebenfalls als DBPCFC),
3. Wiedereinführung weiterer Nahrungsmittel.

Eine mögliche Reihenfolge der Provokation und Wiedereinführung von Nahrungsmitteln nach oligo-allergener Basisdiät ist in Tabelle 3 aufgelistet, sollte sich aber nach dem individuellen klinischen Bild richten.

### Praktische Hinweise zur Durchführung der DBPCFC

Orale Provokationen sollten im symptomarmen Intervall durchgeführt werden. Falls eine stabile Situation durch Karenz allein nicht möglich ist, z. B. bei Vorliegen einer atopischen Dermatitis, muss vor Beginn der Provokationen die Lokaltherapie intensiviert und dann gleichmäßig fortgeführt werden. Der wichtigste Punkt, der bei der praktischen Durchführung von DBPCFC (vor allem bei atopischer Dermatitis) beachtet werden muss, ist, dass alle begleitenden Therapien und Umstände so wenig wie irgend möglich verändert werden dürfen. Nur bei

**Tabelle 3. Beispiel für eine Reihenfolge der Nahrungsmittel zur Provokation bzw. Wiedereinführung nach oligo-allergener Basisdiät**

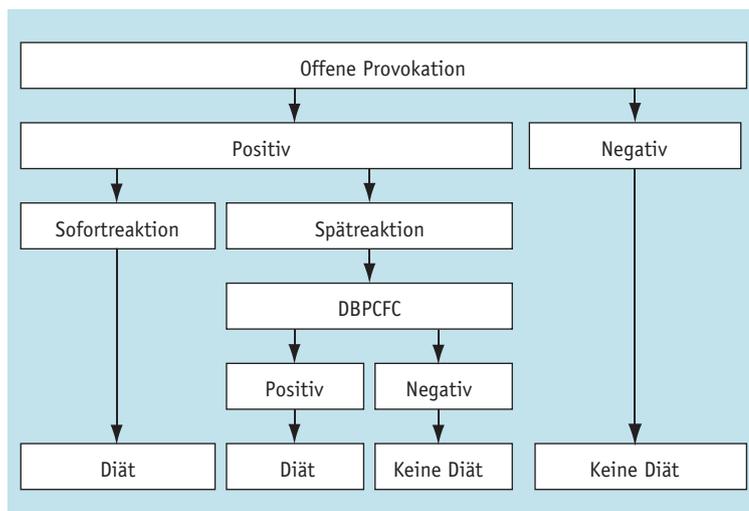
1. Kuhmilch (ggf. Soja)
2. Hühnerei
3. Weizenprodukte
4. Weitere Gemüsesorten (z. B. Kartoffel, Karotte)
5. Weitere Obstsorten
6. Weitere Getreidesorten
7. Weitere Fleischsorten (z. B. Rind)
8. Diverses: Nüsse, Sellerie, Gewürze

einer kontinuierlich stabilen Situation ist die Grundlage für eine Beurteilung der klinischen Reaktionen gegeben. Falls auf externe Glukokortikoide nicht verzichtet werden kann, ist die Applikation eines schwachen Glukokortikoids (z. B. 1%iges Hydrokortisonpräparat) einmal täglich möglich. Klinisch relevante Reaktionen werden dadurch nicht verhindert – andererseits können die natürlichen Schwankungen des Ekzems ausgeglichen werden. Systemische Antihistaminika sollten mindestens 72 h zuvor abgesetzt werden.

Die oralen Provokationstests sollten in einer symptomarmen, möglichst stabilen Phase der Erkrankung bzw. bei Erscheinungsfreiheit durchgeführt werden.

### Verabreichung und Maskierung

Doppelblind und plazebokontrolliert zu testende Nahrungsmittel sind am besten in *Flüssigkeit* (z. B. einer extensiv hydrolysierten Eiweißpräparation) zu verabreichen. Für diese Art der Testung kommen naturgemäß Nahrungsmittel in Frage, die entweder



**Abbildung 2. Differenzialindikation für eine offene oder doppelblinde Provokationsweise**

**Tabelle 4. Beispiele für eine adäquate Durchführung von oralen Provokationen [26]**

1. Verdächtige Nahrungsmittel für 5–7 Tage (Eliminationsdiät) bzw. 7–14 Tage (oligo-allergene Basisdiät) vor Provokation eliminieren und während der Provokation eliminiert lassen.
2. Systemische Glukokortikoide und Antihistaminika mindestens 72 h vorher absetzen.
3. Topische Therapien (z. B. Glukokortikoide) und Phototherapien auf ein Minimum reduzieren und dann unverändert beibehalten.
4. Bei Anaphylaxie in der Anamnese Verzicht auf  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer.
5. Sicherstellen, dass das „Blinden“ gewährleistet ist (z. B. durch Ernährungsfachkraft).
6. Native (oder gefriergetrocknete) Nahrungsmittel einsetzen.
7. Nahrungsmittel möglichst in flüssigem Medium anbieten.
8. Verhältnis von Plazebo- zu Verumepisoden (mindestens) 1 zu 2.
9. Immer gleiche Volumina von Verum und Plazebo geben.
10. Nahrungsmittel sollten möglichst nüchtern verabreicht werden (im Säuglingsalter nicht immer möglich).
11. Dosis alle 30(–60) min steigern (bis zur Höchstdosis oder klinischen Reaktion). Bei Kapseln alle 60(–120) min steigern.
12. Die Gesamtdosis sollte ungefähr der durchschnittlichen täglichen Einnahme entsprechen (z. B. 1 Ei, 150 ml Milch).
13. Die Beobachtungsdauer sollte 24 h bei erwarteten Frühreaktionen, mindestens 48 h bei möglichen Spätreaktionen (also immer bei atopischer Dermatitis) betragen.
14. Bei atopischer Dermatitis muss ggf. repetitiv über mehrere Tage mit dem gleichen Nahrungsmittel provoziert werden.
15. Provokationen sollten nur von in Notfallmaßnahmen erfahrenen Personen durchgeführt werden. Ein Notfallset muss immer griffbereit und fertig für den Einsatz sein.
16. Sicherstellen, dass die klinische Beurteilung (Monitoring) gleich bleibend gewährleistet ist (z. B. Costa-Score, SCORAD).

selbst flüssig sind (z. B. frische pasteurisierte Kuhmilch, natives gequirktes Hühnerei oder frische Sojamilch) oder als Pulver in Flüssigkeit gelöst werden können (z. B. Weizenprotein oder lyophilisierte Nahrungsmittel). Feste Nahrungsmittel können (z. B. püriert) in Breie untergerührt oder müssen gegebenenfalls offen getestet werden. Eine offene Provokation ist bei Nahrungsmitteln mit starkem Eigengeschmack oft nicht zu umgehen.

**Tabelle 5. Vorschläge für eine titrierte Provokation (DBPCFC) bei Säuglingen und Kleinkindern**

**Basislösung** (flüssiges Medium): z. B. 100 ml Kaseinhydrolysat (14,7%)

**Plazebo:** 100% Basislösung

**Verum:** 1 + 1-Mischung von Basislösung plus Allergen in Basislösung

0,1 ml	+	0,1 ml	=	0,2 ml	z. B.
1,0 ml	+	1,0 ml	=	2,0 ml	in Spritze
3,0 ml	+	3,0 ml	=	6,0 ml	
10,0 ml	+	10,0 ml	=	20,0 ml	z. B.
30,0 ml	+	30,0 ml	=	60,0 ml	in Flasche,
100,0 ml	+	100,0 ml	=	200,0 ml	Becher, Tasse

Zu bedenken ist, dass bei Provokationsmahlzeiten im Rahmen von pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie die allergene Aktivität schnell zurückgehen kann und daher die Mahlzeit nach Anfertigung schnell verabreicht werden muss. Dies gilt besonders für Provokationsmahlzeiten mit frisch zubereiteten Früchten.

Die Verabreichung von Allergenen in Kapseln beinhaltet folgende Nachteile:

- In Kapseln kann nur eine geringe Menge von Nahrungsmitteln gefüllt werden.
- Ein OAS ist nicht induzierbar.
- Diese Art von Provokation ist für das Säuglings- und Kleinkindalter nicht geeignet.

Zumindest bei potenziell bedrohlichen Reaktionen sollten die oralen Provokationen bei liegendem intravenösen Zugang durchgeführt werden. In Tabelle 4 werden die wichtigsten praktischen Hinweise zur Durchführung von DBPCFC stichwortartig wiedergegeben.

Da bei hochsensibilisierten Patienten mit Nahrungsmittelallergie auch schwere Symptome bis hin zu tödlichen Reaktionen auftreten können [11, 50], müssen – besonders bei zu befürchtenden Frühreaktionen – orale Provokationen in Form einer Titration durchgeführt werden. In Tabelle 5 ist ein Vorschlag aufgeführt, der sich am Beispiel Kuhmilch orientiert. Bei Provokationen mit z. B. Hühnerei lässt man naturgemäß die höchste Titrationstufe von 100 ml (entspricht 200 ml Gesamtlösung) weg bzw. ersetzt diese durch die Basislösung, damit eine gleich bleibende Höchstmenge gewährleistet ist.

Ein praktisches Problem ist das Maskieren („Blinden“) der Nahrungsmittel – was sowohl Geschmack, Farbe und Konsistenz betrifft. Die Verwendung einer extensiv hydrolysierten Eiweißpräparation (oder einer Aminosäuren-Formula) bietet die Vorteile, dass die Restallergenität vernachlässigbar ist und dass durch den bitteren Geschmack viele (aber nicht alle) Nahrungsmittel kaum noch herausgeschmeckt werden können. Ein Nachteil besteht in der verständlicherweise schlechten Akzeptanz bei größeren Kindern und Erwachsenen. Für dieses Alter steht als Alternative ein milcheiweißfreier Brei auf der Grundlage von Reis und Johannisbrotkernmehl zur Verfügung. Rezepte zur Verblindung von Nahrungsmittelallergenen für die DBPCFC finden sich bei Ehlers et al. [17]. Bei der Wahl der Verblindung sollte bedacht werden, dass diese die allergenen Eigenschaften (z. B. durch einen sehr hohen Fettgehalt?) beeinflussen kann, so dass möglicherweise falsch negative Provokationsergebnisse entstehen.

Der Geschmack des Provokationsgemischs kann entweder durch Süßen der Speisen (Birrendicksaft, wenig Zucker) verbessert oder durch Hinzufügen eines Geschmackstoffs erträglich gemacht werden, der gleichzeitig wiederum den Eigengeschmack des

getesteten Nahrungsmittels weiter reduziert. Schließlich kann ein Herunterkühlen der Nahrung deren Geschmack zusätzlich reduzieren. Die Farbe der verabreichten Testlösung kann durch Karotten- oder Johannisbeersaft oder auch Kakao (soweit individuell vom allergologischen Standpunkt aus vertretbar) verändert bzw. angeglichen werden. Falls ein farbliches Maskieren nicht möglich ist, muss das Nahrungsmittel verdeckt verabreicht werden (z. B. Spritze mit Alufolie, blickdichte Flasche o. Ä.). Da u. a. auch Weizenprotein die Nahrung andickt, kann z. B. Maisstärke oder Reisschleim zum Binden der Konsistenz eingesetzt werden.

Bei Säuglingen, die gestillt werden, sollte während der oralen Provokationstestungen eine entsprechende Eliminationsdiät der Mutter durchgeführt werden (z. B. milch- und eifrei), da in seltenen Fällen bei allergenreicher Ernährung der Mutter über die Muttermilch ein Transfer von Allergenen und Symptome beim Kind vorkommen können [46], die das Provokationsergebnis verfälschen würden.

Das Verhältnis von Plazebo- und Allergenprovokationen sollte im Idealfall (mindestens) 1 : 1 betragen. Aus Gründen der Praktikabilität (z. B. kürzere Liegedauer, Compliance der Familien) erscheint jedoch meist ein Verhältnis von 1 : 2 gerechtfertigt. Als erster Block können z. B. Plazebo, Ei und Milch in randomisierter Reihenfolge gegeben werden. Folgendes Beispiel gilt für eine 48-stündige Beobachtungsdauer: An Tag 1, 3 und 5 wird dabei oral provoziert und an Tag 2, 4 und 6 der klinische Zustand beobachtet, während die Basisdiät fortgeführt wird.

In der Praxis ist ein Verhältnis zwischen Plazebo- und Allergenprovokationen von 1 : 2 zu rechtfertigen.

Bedacht werden sollte, dass beim seltenen Auftreten von späteren klinischen Reaktionen zu Hause nach erfolgter negativer oraler offener Testung diese Provokation unter doppelblinden, plazebokontrollierten Bedingungen wiederholt werden muss [11]. Darüber hinaus muss bei atopischer Dermatitis nach negativer Provokationstestung gelegentlich das gleiche Nahrungsmittel unter Beobachtung der klinischen Symptome repetitiv über mehrere Tage und mit höherer Dosis verabreicht werden, um falsch negative Provokationsergebnisse zu verhindern.

### Klinische Beurteilung

Die klinische Beurteilung erfolgt durch einen Arzt, der für mindestens je einen Block dieselbe Person sein sollte. Eine Frühreaktion ist definiert als klinische Reaktion innerhalb der ersten 2 h nach Applikation des Nahrungsmittels; danach spricht man

von einer Spätreaktion. Bei atopischer Dermatitis kann die Hautverschlechterung anhand eines Schweregradscores objektiviert werden. Tabelle 6 zeigt das Vorgehen nach Entblindung.

Ein wesentlicher Punkt bei der praktischen Durchführung von oralen Provokationstestungen ist die Dokumentation der Testergebnisse auf einem speziellen Dokumentationsbogen, der die Art des Nahrungsmittels, die verabreichte Menge und jede klinische Reaktion berücksichtigen muss. Der die klinische Reaktion beurteilende Arzt sollte sich alle 24 h mit einer eindeutigen Ja- oder Nein-Antwort schriftlich festlegen. Die Gesamtbeurteilung der Provokationen erfolgt am Ende der Testungen. Subjektive Symptome müssen reprovoziert werden. „Entblindet“ wird der Code zur Reihenfolge der Allergen- oder Plazeboprovokation praktischerweise nach einem Block von drei Phasen à (24 oder) 48 h. Die Ergebnisse werden nach jedem Block mit dem Patienten bzw. dessen Eltern durchgesprochen, und der nächste Provokationsblock wird festgelegt.

Die klinische Beurteilung während eines Provokationstests erfolgt durch dieselbe Person und sollte zu einer eindeutigen Einschätzung (Ja-Nein-Entscheidung) führen.

Ein positiver Provokationstest bedeutet zunächst eine Nahrungsmittelunverträglichkeit und kann erst in Verbindung mit einer spezifischen Sensibilisierung in Kombination mit der Art der klinischen Symptomatik auf eine Nahrungsmittelallergie schließen lassen. Bei ausschließlich gastrointestinaler Symptomatik sollte bei positiver Kuhmilchprovokation eine Laktoseintoleranz, bei positiver Provokation mit Getreideprodukten eine Zöliakie ausgeschlossen werden.

Eine positive Plazeboreaktion lässt Zweifel an den positiven Verumprovokationen aufkommen [2]: In diesem Fall müssen die vorherigen Testungen wiederholt und vermehrt Plazeboprovokationen eingeplant werden. Bei negativem Testergebnis muss bedacht werden, dass gegebenenfalls Augmentationsfaktoren bei der Auslösung eine Rolle spielen können, wie körperliche Belastung, hormonelle und psychische Faktoren, interkurrente Infekte, die Einnahme von Medikamenten oder Alkohol und die

Tabelle 6. Vorgehen nach Entblindung

Verum	Plazebo	Prozedere
+	-	Eliminationsdiät
+	+	Testwiederholung
-	-	Keine Diät
-	+	Keine Diät

Tabelle 7. Indikationen für stationäre orale Provokationstestungen

- Bedrohliche Reaktionen in der Anamnese (bei unklarer Zuordnung des Nahrungsmittels)
- Berichtete Symptome außerhalb der ambulanten Beobachtungszeit
- Im Säuglings- und Kleinkindesalter: deutliche Sensibilisierung ohne anamnestischen bisherigen Kontakt mit dem Nahrungsmittel

Möglichkeit, dass erst die Kombination mehrerer Nahrungsmittel oder Nahrungsmittel plus Arzneimittel (z.B. Acetylsalicylsäure) Symptome auslöst. Bei Patienten mit einer belastungsabhängigen allergischen Reaktion auf Nahrungsmittel muss die orale Provokation nach 45–60 min von einer altersadäquaten körperlichen Belastung (z. B. Laufbandbelastung) gefolgt werden.

Orale Provokationstestungen können bei entsprechender Erfahrung und geeigneter Indikation auch auf ambulanter Basis durchgeführt werden. Indikationen für eine stationäre Abklärung sind in Tabelle 7 aufgeführt. Bei ambulanter Durchführung können orale Provokationstests nach entsprechender Eliminationsdiät oder oligo-allergener Basisdiät als schrittweise Neueinführung von einzelnen Nahrungsmitteln durchgeführt werden. Dies kann z. B. gemäß der in Tabelle 3 angegebenen Reihenfolge erfolgen. Alle vier bis sieben Tage wird ein Nahrungsmittel neu eingeführt und dann in der Ernährung beibehalten. Viele Provokationen werden dann nur offen und nicht als plazebokontrollierte Testungen durchführbar sein. Falls sich bei ambulanten Testungen oder aus der Anamnese Unklarheiten ergeben, ist ein stationärer Aufenthalt zur Durchführung von DBPCFC angezeigt.

Besondere Vorsicht muss man nach langer Karenz (d. h. bei langem Zeitabstand zwischen letzter Gabe des Nahrungsmittels und Reprovokation) walten lassen. Dabei können Spätreaktionen auf Nahrungsmittel isoliert auftreten oder auch an vorausgegangene Soforttypreaktionen gekoppelt sein [47, 49]. Eine Auswertung von Provokationstests bei Kindern weist darauf hin, dass ca. 25% aller klinischen Reaktionen erst nach 2 h oder später auftreten [32].

Eine Untersuchung von Reekers et al. zeigte erstmals, dass jugendliche und erwachsene Patienten mit einer Birkenpollensensibilisierung auf die orale Provokation mit kreuzreaktiven Nahrungsmitteln isoliert mit Ekzemverschlechterungen reagieren können [39]. Diese Untersuchung weist darauf hin, dass das Problem der oralen Provozierbarkeit der atopischen Dermatitis im Erwachsenenalter eventuell bislang unterschätzt wurde.

### Monitoring der Provokationstestungen

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten, eine orale Nahrungsmittelprovokation rein klinisch zu

beurteilen, sollten alle subjektiven und objektiven Symptome erfasst werden. Je nach Anamnese empfiehlt es sich:

- bei Anaphylaxie in der Anamnese Puls und Blutdruck zu kontrollieren;
- bei Patienten, die möglicherweise mit obstruktiven Symptomen der Atemwege reagieren, die Provokationstestungen unter Kontrolle des Peak-Flow (besser mit eingehender Untersuchung der Lungenfunktion) zu überwachen;
- bei Patienten mit Symptomen einer Rhinitis eine Rhinomanometrie einzusetzen;
- bei OAS Mund- und Rachenraum zu inspizieren;
- bei atopischer Dermatitis standardisierte Schweregradscores zur Verlaufsbeurteilung heranzuziehen, wie z. B. den Costa-Score [15] oder den SCORAD [18].

Bei der oralen Nahrungsmittelprovokation sollten möglichst alle erheblichen subjektiven und objektiven Symptome erfasst werden.

Für wissenschaftliche Fragestellungen ist es möglich, klinische Reaktionen mithilfe der Messung zellspezifischer Entzündungsmediatoren aus biologischen Flüssigkeiten zu objektivieren. Dies betrifft die Bestimmung der Eosinophilenzahl im peripheren Blut und die Messung der Serumkonzentration des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) [27, 51], die Messung des 1-Methylhistamins im Urin und die Messung der Tryptase-Serumkonzentration [3]. Die Bestimmung dieser Parameter ist jedoch keinesfalls routinemäßig erforderlich, da sie individuell keine sichere Vorhersagbarkeit erlaubt.

Die Bestimmung von Ex-vivo-Parametern zum Monitoring von Nahrungsmittelprovokationen ist nicht routinemäßig erforderlich.

### Schlussbemerkung

Selbst mit so anspruchsvollen Verfahren wie einer gut standardisierten oralen Provokationstestung ist die Frage einer Nahrungsmittelallergie nicht immer vollständig zu klären. Dies liegt an den immer noch unzureichenden Möglichkeiten einer objektiven Beurteilung von Symptomen (besonders bei Spätreaktionen) sowie den nie auszuschließenden Interaktionen verschiedener auslösender Faktoren (mehrere Allergene, körperliche Belastung, Aufregung usw.).

Der bei einigen Patienten relativ große Aufwand, der durch die DBPCFC entsteht (bis hin zu mehrwöchigem stationärem Aufenthalt), ist aber in vielen Fällen gerechtfertigt und notwendig, um bestimmte klinisch manifeste Reaktionen hervorrufende Nah-

rungsmittel zu vermeiden, aber auch um ungesicherte oder gar unsinnige Diäten von unseren Patienten fernzuhalten, welche

- die Patienten sinnlos beeinträchtigen,
- zu erheblichen Mangelzuständen führen können,
- Therapeuten ungerechtfertigt von der Verantwortung entheben und
- sinnvolle Therapiemaßnahmen verhindern.

Der hohe Aufwand von Nahrungsmittelprovokationen ist in vielen Fällen gerechtfertigt und notwendig, um eine eindeutige Diagnose zu stellen oder um ungesicherte Diäten zu vermeiden.

Es gibt inzwischen mehrere Fallberichte über erhebliche Nebenwirkungen durch einseitige stren-

ge Diäten [13, 16, 19, 22]. Auch auf soliden Provokationstestungen beruhende Diättempfehlungen sind im Kindesalter jeweils nur für zwölf Monate gültig; danach muss die klinische Aktualität – anhand erneuter Untersuchung des spezifischen IgE sowie oraler Provokationstestung – evaluiert werden. Für das Erwachsenenalter mögen längere Intervalle praktikabler sein. Ärztlich verordnete Diättempfehlungen können nur in Form einer ausführlichen Beratung unter Mithilfe einer allergologisch erfahrenen Ernährungsfachkraft umgesetzt werden.

Längerfristig geplante Diäten sollen erst nach ausführlicher Beratung, möglichst unter Mithilfe einer allergologisch erfahrenen Ernährungsfachkraft, umgesetzt werden.

## Literatur

1. Anderson JA. Milestones marking the knowledge of adverse reactions to food in the decade of the 1980s. *Ann Allergy* 1994; 72: 143–54
2. Bahna SL. Blind food challenge testing with wide-open eyes. *Ann Allergy* 1994; 72: 235–8
3. Beyer K, Niggemann B, Schulze S, Wahn U. Serum tryptase and urinary 1-methylhistamine as parameters for monitoring oral food challenges in children. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 348–51
4. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, Knulst AC, Moneret-Vautrin DA, Nekam K, Niggemann B, Osterballe M, Ortolani C, Ring J, Schnopp C, Werfel T. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690–7
5. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561–7
6. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986–97
7. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 817–24
8. Brujinzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food – position paper. *Allergy* 1995; 50: 623–35
9. Businco L, Cantani A, Longhi MA, Giampietro PG. Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate (Alfa-Ré, Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy* 1989; 62: 333–5
10. Businco L, Lucenti P, Arcese G, Ziruolo G, Cantani A. Immunogenicity of a so-called hypoallergenic formula in at-risk babies: two case reports. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 42–5
11. Caffarelli C, Petrocione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001; 358: 1871–2
12. Canadian Paediatric Society. Fatal anaphylactic reactions to food in children. *Can Med Assoc* 1994; 150: 337–9
13. Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, Hall DE. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. *Pediatrics* 2001; 107: e46–e52
14. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268–73
15. Costa C, Rilliet A, Nicolet M, Saurat JH. Scoring atopic dermatitis: the simpler the better? *Acta Dermatol Venereol* 1989; 69: 41–5
16. Davidovits M, Levy Y, Avramowitz T, Eisenstein B. Calcium-deficiency rickets in a four-year-old boy with milk allergy. *J Pediatr* 1993; 122: 249–51
17. Ehlers I, Binder C, Constien A, Jeß S, Plank-Habibi S, Schocker F, Schwandt C, Werning A. Eliminationsdiäten bei Nahrungsmittelallergie und anderen Unverträglichkeitsreaktionen aus der Sicht des Arbeitskreises „Diätetik in der Allergologie“; Diättempfehlungen. *Allergologie* 2000; 23: 512–63
18. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index. *Dermatology* 1993; 186: 23–31
19. Grüttner R. Mangelzustände bei Fehlernährung durch alternative Kost im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Dtsch Arztebl* 1992; 89: B 462–6
20. Niggemann B, Jäger L, Lepp U, Kleine-Tebbe J, Niggemann B, Reese I, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T. Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen. *Allergo J* 2006; 15: in Vorbereitung.
21. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 935–41
22. Kanaka C, Schütz B, Zuppinger KA. Risks of alternative nutrition in infancy: a case report of severe iodine and carnitine deficiency. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 786–8
23. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Jäger L. In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittel-Allergien. *Allergo J* 2001; 10: 333–9

24. May CD. Are confusion and controversy about food hypersensitivity really necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 329–33
25. Metcalfe DD, Sampson HA. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 421–42
26. Niggemann B, Beyer K, Pohl C, Wahn U. Diagnostisches Vorgehen beim Verdacht auf Nahrungsmittelallergie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996; 144: 65–73
27. Niggemann B, Beyer K, Wahn U. The role of eosinophils and their granule protein ECP in monitoring oral food challenge tests in children with food sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 963–71
28. Niggemann B, Ehnert B, Wahn U. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie im Kindesalter – was ist gesichert? *Allergologie* 1991; 14: 208–13
29. Niggemann B, Kleine-Tebbe J, Saloga J, Sennekamp J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Jäger L. Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 1998; 7: 45–50
30. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1053–8
31. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281–5
32. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 91–6
33. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 11–3
34. Nöhle N, Schwanitz HJ. Zusammengesetzte Lebensmittel: ein Problem für die Allergenidentifikation. *Allergologie* 1997; 20: 270–3
35. Oldæues G, Björkstén B, Einarsson R, Kjellman NIM. Antigenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 4: 156–64
36. Onorato J, Merland N, Terral C, Michel FB, Bousquet J. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1139–46
37. Pfau A, Stolz W, Landthaler M, Przybilla B. Neue Aspekte zur Nahrungsmittelallergie. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 346–50
38. Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Busino L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 760–2
39. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen related food trigger atopic dermatitis with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 466–72
40. Ring J, Vieluf D, Hamm M, Behr-Völtzer B. Einführung in die Problematik der Nahrungsmittel-Allergie und anderer nahrungsmittelbedingter Unverträglichkeitsreaktionen. *Allergo J* 1995; 4: 384–8
41. Roehr C, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch test together with level of specific IgE reduces the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548–53
42. Rosenthal E. Intolerance to casein hydrolysate formula. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 958–60
43. Rugo E, Wahl R, Wahn U. How allergenic are hypoallergenic infant formulae? *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 635–9
44. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy* 1988; 60: 262–9
45. Sampson HA. IgE-mediated food intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 495–504
46. Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635–45
47. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26–33
48. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444–51
49. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669–75
50. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380–4
51. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 27–31
52. Tainio VM, Savilahti E. Value of immunologic tests in cow milk allergy. *Allergy* 1990; 45: 189–96
53. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, Syvänen P, Valovirta E, Vorjonen E. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 45: 837–42
54. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379–85
55. Werfel T, Fuchs T, Reese I, Erdmann S, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T. Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. *Allergo J* 2002; 11: 386–93
56. Werfel T, Wedi B, Kleine-Tebbe J, Niggemann B, Saloga J, Sennekamp J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T, Jäger L. Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudo-allergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. *Allergo J* 1999; 8: 135–41
57. Wüthrich B. Zur Nahrungsmittelallergie: Begriffsbestimmung, Diagnostik, Epidemiologie, Klinik. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 770–6
58. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Bormann R, Worm M, Henz BM. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 343–8