

Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

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 NIGGEMANN¹, KIRSTEN BEYER², STEPHAN ERDMANN³, THOMAS FUCHS⁴, JÖRG KLEINE-TEBBE⁵, UTE LEPP⁶, MARTIN RAITHEL⁷, IMKE REESE⁸, JOACHIM SALOGA⁹, CHRISTIANE SCHÄFER¹⁰, ZSOLT SZÉPFALUSI¹¹, STEFAN VIETHS¹², TORSTEN ZUBERBIER¹³, THOMAS WERFEL¹⁴, MARGITTA WORM¹³

¹Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Hedwig-von-Rittberg-Zentrum, DRK-Kliniken Westend, Berlin; ²Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ³Praxis für Dermatologie, Bergisch-Gladbach; ⁴Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Göttingen; ⁵Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; ⁶Herz-Lungen-Praxis Stade; ⁷Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Medizinische Klinik 1, Universität Erlangen; ⁸Ernährungstherapie, München; ⁹Hautklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; ¹⁰Ernährungstherapie, Hamburg; ¹¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich; ¹²Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen; ¹³Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ¹⁴Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

Einleitung

Häufig wird vermutet, dass Nahrungsmittel die Ursache vielfältiger Symptome sind. Die Kausalität zu beweisen, bereitet oft erhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Die vorhergehende Leitlinie von DGAKI, ÄDA und GPA [33] wurde aktualisiert und überarbeitet. Es soll zur Standardisierung der Diagnostik von Immunglobulin-E(IgE)-vermittelten Reaktionen auf Nahrungsmittel beitragen. Eingeschlossen sind auch nicht-IgE-vermittelte, immunologische Reaktionen, z. B. lymphozytär vermittelte [55]. Keine Berücksichtigung finden dagegen Reaktionsarten durch Nahrungsmittel wie z. B. Enzymdefekte oder nichtallergische Hypersensitivitäten (z. B. Reaktionen auf Nahrungsmitteladditiva und natürliche Nahrungsbestandteile wie Aromastoffe [43, 60].

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Bodo Niggemann
Pädiatrische Allergologie und Pneumologie
Hedwig-von-Rittberg-Zentrum
DRK-Kliniken Westend
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
E-Mail: b.niggemann@drk-kliniken-berlin.de

Diagnostik der Nahrungsmittelallergie

Bei der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie gibt es keinen einzelnen beweisenden Parameter [32, 44]. Ein mehrstufiges Vorgehen unter Berücksichtigung individueller Faktoren ist sinnvoll. Die Nahrungsmittelallergie-Diagnostik unterscheidet sich prinzipiell nicht wesentlich von der Diagnostik anderer allergischer Erkrankungen (Tabelle 1) [6, 9].

Die Diagnostik der Nahrungsmittelallergie beruht immer auf einer Vielzahl von beweisführenden Parametern, die nur als Gesamtheit aussagekräftig sind.

Die Anamnese stellt nach wie vor den ersten und wichtigsten Mosaikstein der Diagnostik bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie dar [7]. Mit Hilfe der Anamnese kann bereits versucht werden, Verbindungen zwischen den klinischen Symptomen und der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel herzustellen sowie IgE-vermittelte Reaktionen von nichtallergischer Hypersensitivität zu unterscheiden [47]. Wenn ein Patient z. B. berichtet, dass wiederholt nach dem Genuss von Erdnüssen innerhalb von Minuten typische Sofortsymptome (z. B. Lippenödem, generalisierte Urtikaria) auftraten und

Standardisation of oral provocation tests on suspicion of food allergy

Entwicklungsstufe

S1

AWMF-Leitlinien-Register-Nummer

061/003

Stand

31. Juli 2010

Tabelle 1. Diagnostische Möglichkeiten bei Nahrungsmittelallergie

1. Anamnese

- Durch Arzt und Ernährungsfachkraft

2. Symptom-Ernährungs-Tagebuch**3. In-vitro-Untersuchungen**

- Spezifisches IgE (plus Gesamt-IgE)

Bei speziellen Fragestellungen:

- Allergeninduzierte Mediatorfreisetzung (Histamin, Cysteinyl-Leukotriene, „eosinophil cationic protein“ [ECP], Methylhistamin im Urin)

- Allergeninduzierte Lymphozytenstimulation

4. In-vivo-Untersuchungen

- Hauttests (Haut-Prick-Test, Atopy-Patch-Test)

- Diagnostische Eliminationsdiäten (spezifische Elimination/oligoallergene Basiskost)

- Kontrollierte orale Provokationen (offen oder doppelblind)

spezifisches IgE gegen Erdnüsse nachgewiesen wird, ist eine orale Provokation nicht zwingend notwendig [59]. Wenn dagegen ein Patient (z. B. mit atopischer Dermatitis) den Verdacht auf eine nahrungsmittelabhängige Verschlechterung des Ekzems hat, sind Provokationstests – möglichst als doppelblinde, plazebokontrolliert durchgeführte orale Nahrungsmittelprovokation („double-blind, placebo-controlled food challenge“, DBPCFC [56]) – dringend indiziert. Frühere Auswertungen zu Spätreaktionen nach oraler Provokation zeigen, dass die Anamnese keine hohe diagnostische Spezifität besitzt [8, 36].

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

Symptom-Ernährungs-Tagebücher, z. B. über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen geführt, können eine Übersicht der aufgenommenen Nahrungsmittel sowie der Lebensumstände des Patienten bieten und ermöglichen so eine Zuordnung von Symptomen zu bestimmten Nahrungsmitteln. Diesem Vorgehen sind bei versteckten und zum Teil nicht deklarationspflichtigen Nahrungsmittelbestandteilen, z. B. in kommerziell gefertigter, aber unverpackter (Außer-Haus-Verzehr, Bäckereien, Metzgereien etc.) Nahrung, Grenzen gesetzt [38].

Symptom-Ernährungs-Tagebücher können die Anamnese bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie vor allem bei verzögert auftretenden Symptomen ergänzen.

Zur In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittelallergien liegt eine aktuelle Leitlinie der DGAKI in Zusammenarbeit mit vier weiteren Gesellschaften

vor [22], insbesondere sind Bestimmungen von spezifischem IgE für die Routine verfügbar. Die Aussagefähigkeit ist besonders bei den Nahrungsmitteln in Abhängigkeit vom Allergen eingeschränkt [13, 45, 49]. So genannte „decision points“, die die Wahrscheinlichkeit einer positiven oralen Provokation voraussagen, können nur selten orale Provokationen überflüssig machen. Schließlich ließ sich bei etwa 10% aller positiven oralen Provokationen bei Säuglingen und Kleinkindern mit atopischer Dermatitis weder ein positiver Haut-Prick-Test noch spezifisches IgE im Serum nachweisen [34]. Als Alternative zur Bestimmung von spezifischem IgE im Serum bieten sich Haut-Prick-Tests an, die mit nativen Nahrungsmitteln durchgeführt werden sollten [19, 54]. Aber auch ein positiver Haut-Prick-Test kann allein nicht sicher genug eine positive orale Provokation voraussagen.

Die Untersuchung von spezifischem IgE beziehungsweise die Durchführung von Haut-Prick-Tests untermauern die allergologische Diagnostik bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie. Die Bestimmung des IgG ist dagegen in keiner Weise diagnostisch sinnvoll.

Ein weiteres diagnostisches Instrument zur Prüfung einer Nahrungsmittelallergie ist der Atopy-Patch-Test (APT; eine Epikutantestung mit nativen Nahrungsmitteln). In mehreren Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern wurden eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität in Bezug auf oral provozierte Ekzemreaktion nachgewiesen [35, 45, 53]. Allerdings ist es wichtig, dass der APT von geschulten Personen abgelesen wird, da irritative Reaktionen bei Kindern mit atopischer Dermatitis nicht selten sind. Für das Erwachsenenalter liegen

Verwendete Abkürzungen

AAF	Aminosäureformel-Nahrung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ÄDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen
APT	Atopy-Patch-Test
ASS	Acetylsalicylsäure
DBPCFC	Double-blind placebo-controlled food challenge (doppelblinde, plazebokontrolliert durchgeführte orale Nahrungsmittelprovokation)
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
ECP	Eosinophil cationic protein
eHF	Extensiv hydrolysierte Formula
FEV1	Einsekundenkapazität
GPA	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
IgE	Immunglobulin E
OAS	Orales Allergiesyndrom
SCORAD	Score of Atopic Dermatitis

keine Daten mit Nahrungsmitteln vor. Aufgrund der Tatsache, dass der APT sehr zeitaufwendig ist, dafür keine standardisierten Testsubstanzen vorhanden sind, er einen extrem erfahrenen Untersucher erfordert und letztlich auch nur in wenigen Fällen eine orale Provokation überflüssig macht, kann dieser Test in der täglichen Praxis nicht generell empfohlen werden [26].

Der Atopy-Patch-Test mit Nahrungsmitteln stellt zwar einen guten diagnostischen Test dar, er ist jedoch aufgrund zahlreicher Umstände für die Alltagsdiagnostik nicht geeignet.

Der „Gold-Standard“ der Nahrungsmittelallergie-Diagnostik ist nach wie vor die doppelblinde, plazebokontrolliert durchgeführte orale Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) [2, 3, 7, 27]. Mit diesem Testverfahren kann – unabhängig von subjektiven Faktoren – die klinische Aktualität von vorhandenen Sensibilisierungen oder vermeintlich beobachteten Symptomen gesichert werden. Die Durchführung von oralen Provokationstests ist unter den derzeitigen Bedingungen der Diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnosis Related Groups, DRG; d. h. stationäre Kostenerstattung gemäß Diagnosen und nicht gemäß Bettenbelegung) möglicherweise nur in eingeschränktem Maße zu realisieren. Zum Vorgehen bei oralen Provokationstestungen im Rahmen von pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien verweisen wir auf die Leitlinie von Henzgen et al. [20].

Der „Gold-Standard“ der Nahrungsmittelallergie-Diagnostik ist die doppelblinde, plazebokontrolliert durchgeführte, orale Nahrungsmittelprovokation.

Patienten mit zweifelsfrei zuzuordnenden anaphylaktischen Reaktionen auf definierte Nahrungsmittel werden in der Regel keiner Provokationstestung unterzogen [4, 25]. Sie können sinnvoll sein, um eine grobe Abschätzung der Auslösermenge bzw. die Bedeutung von Augmentationsfaktoren zu bestimmen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine Bestimmung von rekombinanten Einzelallergenen das Risiko für schwere Reaktionen besser abschätzen lässt (z. B. Ara h 2 für Erdnuss oder Cor a 9 für Haselnuss). Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien im Sinne eines oralen Allergiesyndroms (OAS) [39] lassen sich ebenfalls meist aufgrund der Klinik in Verbindung mit dem entsprechenden Sensibilisierungsmuster diagnostizieren und erfordern nicht zwingend orale Provokationen. Falls sie dagegen verzögerte oder chronische Beschwerden auslösen (Exazerbation eines Ekzems oder Auftreten von gastrointestinalen Symptomen) ist eine orale Provokation ebenfalls sinnvoll.

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

Vorgehen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie

Bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie, der sich in erster Linie durch eine darauf hinweisende Anamnese ergibt, sollten In-vivo-Untersuchungen (z. B. Hauttests) und/oder In-vitro-Untersuchungen (z. B. spezifisches IgE im Serum) angeschlossen werden (Abb. 1) [30, 31]. Bei unklarem Zusammenhang oder verzögert auftretenden Symptomen sollte unterstützend ein Symptom-Ernährungs-Tagebuch geführt werden, sofern es sich um nicht lebensbedrohliche Reaktionen handelt. 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 schwerer atopischer Dermatitis mit multipler Sensibilisierung), sollte eine oligoallergene Basisdiät durchgeführt werden. Sie besteht bei Säuglingen aus einer extensiv hydrolysierten Kuhmilch-Formula oder einer Aminosäuren-Formula und sollte bei älteren Säuglingen durch ein bis zwei verträgliche Lebensmittel aus jeder Nahrungsmittelgruppe (Beispiel in Tab. 2) ergänzt werden. Die Verträglichkeit dieser eingesetzten Nahrungsmittel sollte über eine entsprechende Diagnostik (Anamnese, IgE, ggf. Prick-Test) vorab gesichert werden. Der Einsatz einer oligoallergenen Basisdiät bei älteren Kindern und Erwachsenen ist selten notwendig, setzt sich im Einzelfall aber ebenfalls aus individuell verträglichen, seltener allergieauslösenden Nahrungsmitteln zusammen. Dabei kann man sich an ernährungsphysiologischen Erfordernissen, der Anamnese, den spezifischen IgE-Antikörpern und dem Haut-Prick-Test orientieren. Extrem strenge Kostformen sollten vermieden werden, da sie bei längerer Dauer zu einer qualitativen und quantitativen nutritiven Unterversorgung führen können.

Tritt unter der oligoallergenen Basisdiät keine Besserung des klinischen Bildes (z. B. des Ekzems) auf, ist eine Nahrungsmittelallergie für die Symptomatik des Patienten unwahrscheinlich. In diesem Fall sind Provokationstests in der Regel nicht notwendig und diätetische Einschränkungen nicht erforderlich. Wird eine Besserung der Symptome beobachtet, müssen sich orale Provokationstests anschließen.

Besteht ein spezifischer Verdacht gegen ein Nahrungsmittel, erfolgt eine (in der Regel mindestens siebentägige) Eliminationsdiät (d. h. gezieltes und vollständiges Weglassen eines oder mehrerer Nah-

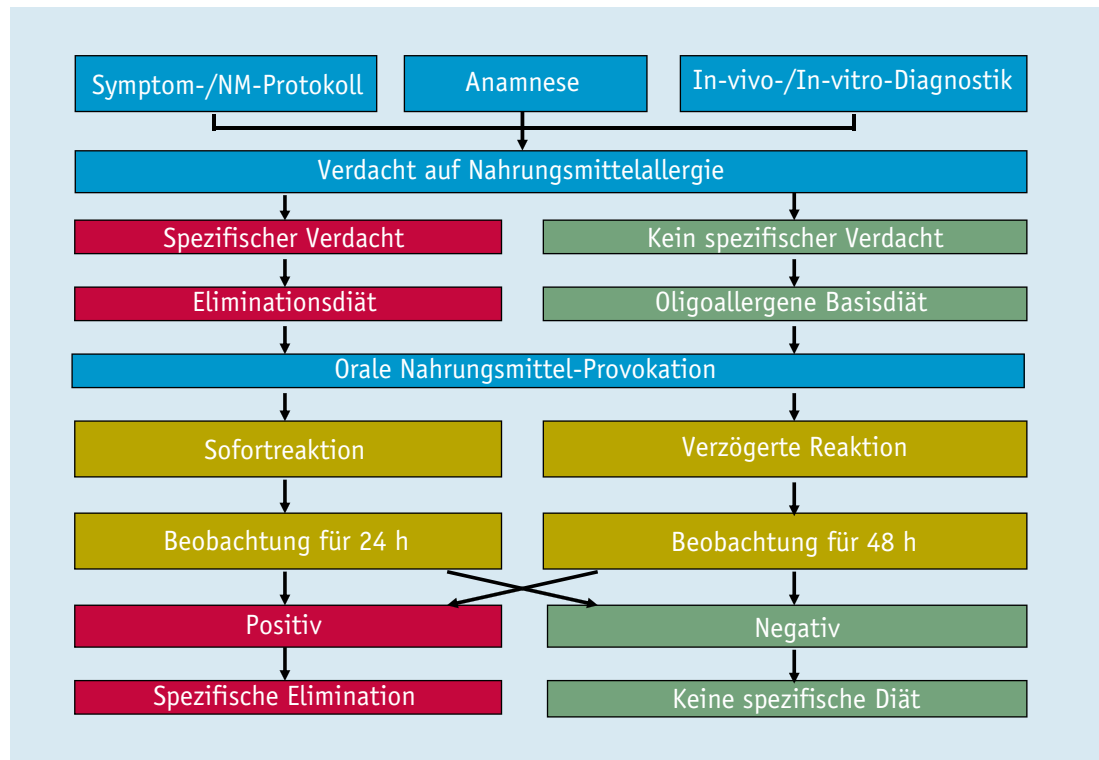


Abbildung 1. **Flusschema zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie**

rungsmittel, z. B. Milch, Ei). Diese Eliminationsdiät kann zu Hause begonnen werden. Im Anschluss erfolgen die oralen Provokationstests durch eine allergologisch qualifizierte Fachkraft – am besten als DBPCFC.

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

Fallen die oralen Provokationstests positiv aus, wird das entsprechende Nahrungsmittel aus dem Speiseplan gestrichen und nährstoffmäßig ersetzt; 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. Auch „falsch“ negative Reaktionen können durch das Fehlen der „Alltagsbedingungen“ möglich 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 Provokationstests (am besten als DBPCFC) nach einer Eliminationsdiät als auch für die Reihenfolge: 1. oligoallergene Basisdiät, 2. Provokation einzelner wichtiger Nahrungsmittel (ebenfalls als DBPCFC), 3. Wiedereinführung weiterer Nahrungsmittel. Mögliche Richtlinien zur Reihenfolge der Provokation und Wiedereinführung von Nahrungsmitteln nach oligoallergener Basisdiät sind in Tabelle 3 aufgelistet, sollten sich aber nach dem individuellen klinischen Bild richten.

Praktische Hinweise zur Durchführung der DBPCFC

Orale Provokationstests sollten so weit wie möglich standardisiert werden, um Fallstricke zu vermeiden [1, 29]. Im Folgenden werden einige Aspekte angesprochen. 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 (einschließlich der Ernährung) und Umstände so wenig wie möglich verändert werden dürfen. Nur bei einer kontinuierlich stabilen Situation ist die Grundlage für eine Beurteilung der klinischen Reaktionen gegeben. Falls auf externe Steroide nicht verzichtet werden kann, ist die Applikation eines schwachen Steroids (Klasse 1 oder 2) einmal täglich möglich. Klinisch relevante Reaktionen werden dadurch nicht verhindert, andererseits können die natürlichen Schwankungen des Ekzems ausgeglichen werden. Systemische Antihistaminika sollten mindestens 72 Stunden zuvor abgesetzt werden. Systemische Therapien, Lichttherapien und eine spezifische Immuntherapie während der Steigerungsphase sind auszuschließen (vier Wochen).

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

Doppelblind und plazebokontrolliert zu testende Nahrungsmittel sind am besten in flüssiger Form (z. B. einer extensiv hydrolysierten Eiweißpräparation, einer Aminosäuren-Formula oder eines Breis aus Johannesbrotkeimmehl/Reis) zu verabreichen. Für diese Art der Testung kommen naturgemäß Nahrungsmittel in Frage, die entweder selbst flüssig sind (z. B. frische pasteurisierte Kuhmilch oder 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 ggf. offen getestet werden. Eine offene Provokation ist bei Nahrungsmitteln mit starkem Eigengeschmack oft nicht zu umgehen.

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

Die Verabreichung von Nahrungsmittelallergenen in Kapseln hat sich nicht bewährt, da

- in Kapseln nur eine geringe Menge des Nahrungsmittels gefüllt werden kann,
- orale Symptome als mögliches erstes klinisches Zeichen damit nicht auftreten und
- diese Art von Provokation für das Säuglings- und Kleinkindalter nicht geeignet ist.

Zumindest bei potenziell schweren Reaktionen (Atemwegs- und/oder Kreislaufsymptomatik) sollten die oralen Provokationen bei liegendem intravenösem Zugang durchgeführt werden. In Tabelle 4 werden in Stichworten die wichtigsten praktischen Hinweise zur Durchführung von DBPCFC beschrieben.

Tabelle 2. Beispiel einer oligoallergenen Basisdiät jenseits des Säuglingsalters*

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

*Die Zusammenstellung der Kost sollte sich immer individuell an der vorliegenden Diagnostik und den Bedürfnissen des Betroffenen orientieren.

Da bei hochsensibilisierten Nahrungsmittelallergikern auch schwere Symptome bis hin zu tödlichen Reaktionen auftreten können [10, 51], 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 Titrationsstufe von 100 ml (entspricht 200 ml Gesamtlösung) weg bzw. ersetzt diese durch die Basislösung, damit eine gleichbleibende Höchstmenge gewährleistet ist. Die ent-

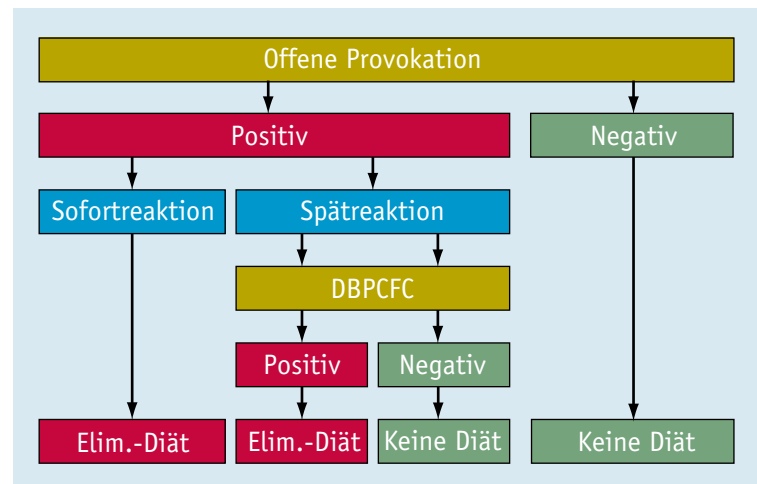


Abbildung 2. Differenzialindikation für eine offene oder doppelblinde Provokationsweise

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

1. Kuhmilch (ggf. Soja)
2. Hühnerei
3. Reine Weizenprodukte
4. Weitere Gemüsesorten (z. B. Pastinake, Kürbis) und Kartoffel
5. Weitere Obstsorten (z. B. Apfel, Birne, Banane)
6. Weitere Getreidesorten (z. B. Hafer) und ggf. Sojamehl
7. Weitere Fleischsorten (z. B. Rind)
8. Diverses: Gewürze, Kräuter, Sellerie, Baumnüsse, Erdnüsse

*Sie muss individuell angepasst werden.

Tabelle 4. Beispiele für eine adäquate Durchführung von oralen Provokationen

1. Verdächtige Nahrungsmittel für fünf bis sieben Tage (Eliminationsdiät) bzw. sieben bis 14 Tage (oligoallergene Basisdiät) vor und während der Provokation streng meiden (Beratung durch Ernährungsfachkraft sinnvoll)
2. Systemische Glukokortikoide und Antihistaminika mindestens 72 Stunden vorher absetzen
3. Topische Therapien (z. B. Glukokortikoide) und Phototherapien auf ein Minimum reduzieren und unverändert beibehalten
4. Bei Anaphylaxie in der Anamnese möglichst Verzicht auf Betablocker und Angiotensin-converting-enzyme(ACE)-Hemmer
5. Sicherstellen, dass das Verblinden gewährleistet ist (z. B. durch eine Ernährungsfachkraft)
6. Native oder lyophilisierte Nahrungsmittel einsetzen
7. Nahrungsmittel möglichst in flüssigem Medium anbieten
8. Verhältnis von Plazebo zu Verum-Episoden (mindestens) 1:2
9. Immer gleiche Volumina von Verum und Plazebo geben
10. Nahrungsmittel sollten möglichst nüchtern oder nach einer nur leichten Zwischenmahlzeit verabreicht werden
11. Dosis alle (15–) 30 (–60) min steigern (bis zur Höchstdosis oder klinischen Reaktion)
12. Die Gesamtdosis sollte ungefähr einer altersangepassten Portion entsprechen (z. B. ein 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 allergologischen Notfallmaßnahmen erfahrenen Personen durchgeführt werden; Notfallset muss immer griffbereit und fertig für den Einsatz sein
16. Sicherstellen, dass die klinische Beurteilung (Monitoring) gleichbleibend (durch dieselbe Person) gewährleistet ist (z. B. SCORAD, FEV₁)

Tabelle 5. Vorschlag für eine titrierte DBPCFC

Basislösung (flüssiges Medium) = z. B. 100 ml eHF oder AAF

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

sprechenden Dosierungen für häufige Nahrungsmittel sind in Tabelle 6, die für Erdnuss in Tabelle 7 aufgeführt.

Ein praktisches Problem ist das Maskieren (Verblinden) der Nahrungsmittel – was sowohl Geschmack, Farbe und Konsistenz betrifft. Im Säuglingsalter bietet die Verwendung einer extensiv hydrolysierten Eiweißpräparation oder einer Aminosäuren-Formula die Vorteile, dass die Restallergenität vernachlässigbar ist und 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 Altersgruppen 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 Werfel und Reese [57]. Bei der Wahl der Verblindung sollte bedacht werden, dass diese die allergenen Eigenschaften (z. B. durch einen sehr hohen Fettgehalt oder durch entstehende unlösliche Verbindungen [21]) beeinflussen kann, so dass möglicherweise „falsch“ negative Provokationsergebnisse entstehen.

Der Geschmack des Provokationsgemisches kann entweder durch Süßen der Speisen (z. B. mit Birnendicksaft) oder durch Hinzufügen eines Geschmacksstoffs verbessert werden, der gleichzeitig wiederum den Eigengeschmack des getesteten Nahrungsmittels weiter reduziert. Die der Provokation zugefügten Nahrungsmittel müssen in ihrer Verträglichkeit überprüft sein. Schließlich kann ein Herunterkühlen der Nahrung ihren Geschmack zusätzlich reduzieren. Die Farbe der verabreichten Testlösung kann z. B. durch Karotten- oder Johannisbeersaft oder 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.). Zur Anpassung der Konsistenz kann je nach Verträglichkeit zwischen Weizenprotein, Mais oder Reisschleim gewählt werden.

Bei Säuglingen, die gestillt werden, sollte während der oralen Provokationstests auch eine entsprechende Eliminationsdiät der Mutter durchgeführt werden (z. B. milch- und/oder eifrei), da es in seltenen Fällen bei allergenreicher Ernährung der Mutter durch den Transfer von Allergenen über die Muttermilch zu Symptomen beim Kind kommen kann [47], die das Provokationsergebnis verfälschen würden.

Das Verhältnis von Plazebo- und Allergen-Provokationen sollte im Idealfall (mindestens) 1:1 betragen. Aufgrund der Praktikabilität (z. B. kürzere Liegedauer, Compliance der Familien) ist oft auch ein Verhältnis von 1:2 möglich. Als erster Block können z. B. Plazebo, Ei und Milch in randomisierter Reihenfolge gegeben werden (Abb. 3). Da durch die titrierte Provokation an Tag 1 eine rasche orale Toleranzinduktion entstehen kann, sollte bei negativem Ergebnis an Tag 2 noch einmal die kumulative Gesamtdosis verabreicht werden.

In der Praxis ist ein Verhältnis zwischen Plazebo- und Allergen-Provokationen von 1:1 oder 1:2 anzustreben.

Tabelle 6. Volumina und absolute Mengen Protein bei der titrierten oralen Provokation

	Titrationsstufe*	1	2	3	4	5	6	7	Gesamt
Milch	Volumen Milch (ml)	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0	30,0	100,0	144,4
	Volumen BL (ml)	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0	30,0	100,0	144,4
	Gesamtvolumen (ml)	0,2	0,6	2,0	6,0	20,0	60,0	200,0	288,8
	Protein (g)	0,003	0,01	0,033	0,1	0,33	1,0	3,3	4,8
Hühnerei	Volumen Ei (ml)	0,04	0,11	0,38	1,14	3,8	11,4	39,0	54,9
	Volumen BL (ml)	0,16	0,49	1,62	4,86	16,2	48,6	162,0	233,9
	Gesamtvolumen (ml)	0,2	0,6	2,0	6,0	20,0	60,0	200,0	288,8
	Protein (g)	0,005	0,014	0,05	0,14	0,46	1,4	4,6	6,2
Weizen	Volumen Weizen (ml)	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0	30,0	100,0	144,4
	Volumen BL (ml)	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0	30,0	100,0	144,4
	Gesamtvolumen (ml)	0,2	0,6	1,2	6,0	20,0	60,0	200,0	288,8
	Protein (g)	0,003	0,008	0,028	0,083	0,28	0,83	2,8	4,0
Soja	Volumen Soja (ml)	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0	30,0	100,0	144,4
	Volumen BL (ml)	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0	30,0	100,0	144,4
	Gesamtvolumen (ml)	0,2	0,6	2,0	6,0	20,0	60,0	200,0	288,8
	Protein (g)	0,004	0,011	0,04	0,11	0,36	1,1	3,6	5,2

*BL, Basislösung

Bedacht werden sollte, dass bei dem seltenen Auftreten von verzögerten klinischen Reaktionen zuhause nach erfolgtem negativem oralem offenem Test diese Provokation unter doppelblinden, plazebo-kontrollierten Bedingungen wiederholt werden muss. [11]. Darüber hinaus muss bei atopischer Dermatitis nach negativem Provokationstest 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. Schließlich können auch Augmentationsfaktoren, die im Rahmen der berichteten Reaktion eine mögliche Rolle spielten, ein negatives Provokationsergebnis unter standardisierten Bedingungen bewirken.

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 zwei Stunden nach der Applikation des Nahrungsmittels; danach spricht man von einer Spätreaktion. Eine Provokation sollte dann als positiv gewertet werden, wenn die Symptome eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen [28]:

- objektiv (sichtbar oder messbar),
- schwer oder reproduzierbar,
- persistierend.

Bei einem atopischen Ekzem kann die Hautverschlechterung anhand eines Schweregrad-Scores

objektiviert werden; es sollte eine Verschlechterung von z. B. mindestens 10–15 Scoring-Atopic-Dermatitis(SCORAD)-Punkten als Kriterium gefordert werden. In Abbildung 4 sind die Möglichkeiten des Vorgehens bei unklaren Reaktionen aufgeführt. Tabelle 8 zeigt das Vorgehen nach der Entblindung. Aus ethischen Gründen wird nicht bis zur maximalen Ausprägung provoziert, sondern nur bis zum Auftreten von Symptomen, die eine klare Zuordnung zu positiv oder negativ erlauben.

Ein wesentlicher Punkt bei der praktischen Durchführung von oralen Provokationstests ist die Dokumentation der Testergebnisse auf einem geeigneten Dokumentationsbogen, der die Art des Nahrungsmittels, die verabreichte Menge und jede klinische Reaktion berücksichtigen muss. Der die klinische Reaktion beurteilende Arzt sollte sich alle

Tabelle 7. Vorschlag für eine titrierte DBPCFC

Titrationstufe	Erdnuss (g)	Protein (g)
1	0,012	0,003
2	0,04	0,01
3	0,12	0,03
4	0,4	0,1
5	1,2	0,3
6	3	0,75
7	8	2,0

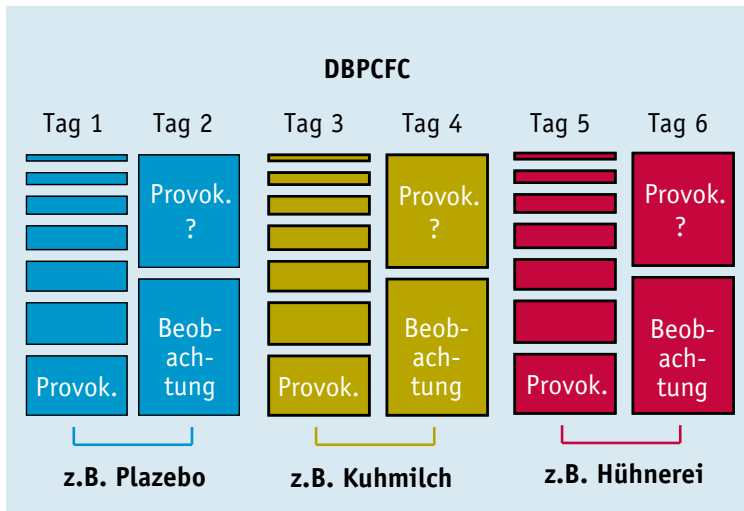


Abbildung 3. **Blockweises Vorgehen einer titrierten oralen Provokation. Bei positiver Provokation am ersten Tag und keiner erfolgten Medikation kann am Folgetag mit dem nächsten Teil begonnen werden.**

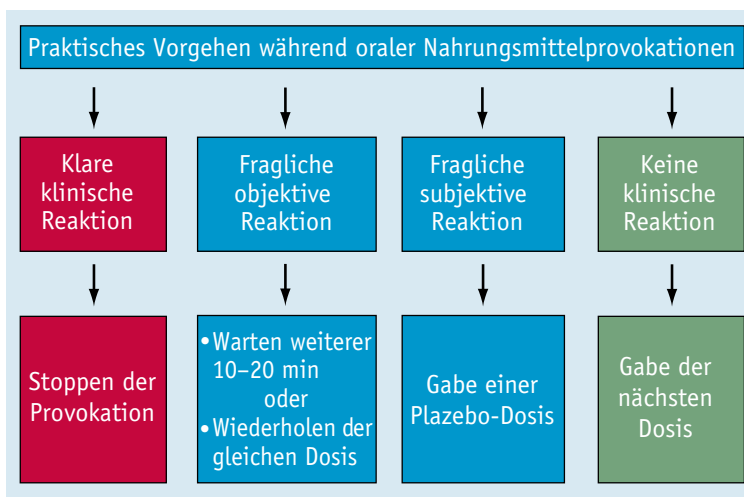


Abbildung 4. **Praktisches Vorgehen während einer oralen Provokationstestung**

Tabelle 8. Vorgehen nach Entblinding

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

24 Stunden mit einer eindeutigen Ja- oder Nein-Antwort schriftlich festlegen. Die Gesamtbeurteilung der Provokationen erfolgt am Ende der Tests. Subjektive Symptome müssen reprovoziert werden. „Entblindet“ wird der Code zur Reihenfolge der Allergen- oder Plazebo-Provokation prak-

tischerweise nach einem Block von drei Phasen à (24 oder) 48 Stunden. Die Ergebnisse werden nach jedem Block mit dem Patienten bzw. dessen Eltern durchgesprochen. Dabei wird evtl. ein nächster Provokationsblock festgelegt. Erfreulicherweise haben die meisten Patienten in der Regel nicht mehr als ein bis drei klinisch relevante Nahrungsmittelallergien [14, 36, 40].

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

Ein positiver Provokationstest ist der Nachweis einer Nahrungsmittelunverträglichkeit und muss in Verbindung mit einer spezifischen Sensibilisierung bzw. mit der klinischen Symptomatik interpretiert werden. Bei ausschließlich gastrointestinaler Symptomatik sollte bei positiver Kuhmilchprovokation eine Laktosemalabsorption bzw. -intoleranz, bei positiver Provokation mit Obst eine Fruktosemalabsorption sowie bei positiver Provokation mit Getreideprodukten eine Zöliakie ausgeschlossen werden.

Eine positive Plazebo-Reaktion macht die Interpretation einer positiven Verum-Provokation unmöglich [4], sofern die Plazebo-Mischung wirklich auf Verträglichkeit überprüft wurde: In diesem Fall müssen die vorherigen Tests wiederholt und intensiviert Plazebo-Provokationen durchgeführt werden. Bei negativem Testergebnis muss bedacht werden, dass ggf. Augmentationsfaktoren eine Rolle spielen können, wie körperliche Belastung, hormonelle und psychische Faktoren, interkurrente Infekte, die Einnahme von Medikamenten oder Alkohol und die Möglichkeit, dass erst die Kombination mehrerer Nahrungsmittel oder Nahrungsmittel plus Arzneimittel (z. B. Acetylsalicylsäure [ASS]) oder Zusatzstoffe Symptome auslöst.

Bei Patienten mit einer belastungsabhängigen allergischen Reaktion auf Nahrungsmittel muss sich der oralen Provokation nach 45 bis 60 Minuten eine altersadäquate körperliche Belastung (z. B. Laufbandbelastung) anschließen [24]. Ein beispielhaftes Schema für einen Provokationstest mit Berücksichtigung von Augmentationsfaktoren ist in Abbildung 5 dargestellt.

Orale Provokationstests können bei entsprechender allergologischer Erfahrung und geeigneter Indikation auch auf ambulanter Basis durchgeführt werden. Indikationen für eine stationäre Abklärung sind in Tabelle 9 aufgeführt. Bei ambulanter Durchführung können orale Provokationstests nach entsprechender Eliminations- oder oligoallergener Basisdiät als schrittweise Neueinführung von einzelnen Nahrungsmitteln durchgeführt werden. Dies

kann z. B. nach der Reihenfolge, die in Tabelle 3 angegeben ist, 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 Tests durchführbar sein. Falls sich bei ambulanten Tests oder aus der Anamnese Unklarheiten ergeben, ist ein stationärer Aufenthalt zur Durchführung von DBPCFC angezeigt.

Besondere Vorsicht ist nach langer Karenz (d. h. bei langem Zeitabstand zwischen letzter Gabe des Nahrungsmittels und Reprovokation) geboten [18]. Dabei können Spätreaktionen auf Nahrungsmittel isoliert auftreten oder auch an vorausgegangene Soforttypreaktionen gekoppelt sein [48, 50]. Eine Auswertung von Provokationstests bei Kindern weist darauf hin, dass ca. 25% aller klinischen Reaktionen erst nach zwei Stunden oder später auftreten [36].

Patienten mit einer Birkenpollensensibilisierung können auf die orale Provokation mit kreuzreaktiven Nahrungsmitteln isoliert mit Ekzemverschlechterungen reagieren [8, 41]. Diese Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Problem der oralen Provozierbarkeit der atopischen Dermatitis eventuell bisher unterschätzt wurde.

Monitoring der Provokationstestungen

Aufgrund der beschriebenen Herausforderungen, 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 Provokationstests unter Kontrolle des Peak-Flow (besser: mit einer eingehenden Untersuchung der Lungenfunktion) zu monitoren,
- bei Patienten mit rhinitischen Symptomen eine Rhinomanometrie einzusetzen,
- bei oralem Allergiesyndrom Mund- und Rachenraum zu inspizieren und
- bei atopischer Dermatitis standardisierte Schweregrad-Scores zur Verlaufsbeurteilung heranzuziehen, wie z. B. den Scoring-Atopic-Dermatitis (SCORAD)-Index [16].

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

Für wissenschaftliche Fragestellungen ist es möglich, klinische Reaktionen mit Hilfe der Messung von zellspezifischen Entzündungsmediatoren aus biologischen Flüssigkeiten zu objektivieren. Dies

Augmentationsfaktoren-Provokationsprotokoll

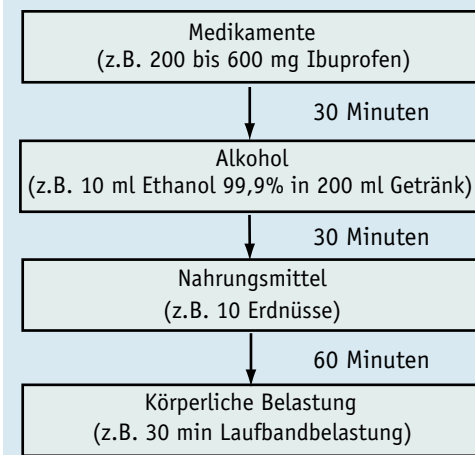


Abbildung 5. **Beispielhaftes Schema für eine Nahrungsmittelprovokation unter Augmentationsfaktoren. Die genannten Provokationsbedingungen müssen individuell sowie alters- und aktivitätsspezifisch angepasst werden.**

betrifft die Bestimmung der Eosinophilenzahl im peripheren Blut und die Messung der Serumkonzentration des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) [31, 52], die Messung des 1-Methylhistamin im Urin und die Tryptase-Serumkonzentration [5] oder einen Anstieg der basalen Basophilenaktivierung vor und nach Provokation [58]. 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.

Schlussbemerkungen

Selbst mit anspruchsvollen Verfahren wie einem gut standardisierten oralen Provokationstest ist die Frage nach dem Auslöser einer Nahrungsmittelallergie nicht immer vollständig zu klären. Dies liegt an den immer noch unzureichenden Möglichkeiten einer

Tabelle 9. Indikation für stationäre orale Provokationen

- Bedrohliche Reaktionen in der Anamnese (bei unklarer Zuordnung des Nahrungsmittels)
- Unklare Reaktionen in der Anamnese (z. B. bei nicht eindeutiger Diagnostik) und auf Grundnahrungsmittel
- Berichtete Symptome außerhalb der ambulanten Beobachtungszeit
- Im Säuglings- und Kleinkindesalter: deutliche Sensibilisierung ohne anamnestischen bisherigen Kontakt mit dem Nahrungsmittel

objektiven Beurteilung von Symptomen (besonders bei Spätreaktionen) sowie den nie auszuschließenden Interaktionen verschiedener auslösender Faktoren (mehrere Allergene, körperliche Belastung, Aufregung etc.).

Der bei einigen Patienten relativ große Aufwand, der durch die DBPCFC entsteht (bis hin zu mehrwöchigem stationärem Aufenthalt), ist jedoch in vielen Fällen gerechtfertigt und dringend notwendig, um bestimmte klinisch manifeste Reaktionen hervorrufende Nahrungsmittel zu vermeiden, aber auch um ungesicherte oder gar unsinnige Diäten von unseren Patienten fernzuhalten, die (modifiziert nach Przybilla)

- 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.

Über erhebliche Nebenwirkungen durch einseitige strenge Diäten wurden diverse Fallberichte publiziert [12, 15, 17]. Auch auf soliden Provokationstests beruhende Diättempfehlungen sind im Kindesalter jeweils nur für zwölf bis 18 Monate

gültig, da viele der frühkindlichen Allergien eine gute Prognose haben. Danach muss die klinische Aktualität anhand erneuter Untersuchungen des spezifischen IgE sowie oraler Provokationstests in regelmäßigen Abständen bis zur Toleranz reevaluiert werden. Für das Erwachsenenalter mögen längere Intervalle praktikabler sein. Dies gilt auch für Nahrungsmittel mit einer schlechteren Prognose wie z. B. Baum- und Erdnüsse. Ärztlich verordnete Diättempfehlungen können nur in Form einer ausführlichen Beratung unter Mithilfe einer allergologisch erfahrenen Ernährungsfachkraft umgesetzt werden. Auf eine solche Ernährungstherapie geht die Leitlinie zu Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie gesondert ein [23].

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

Schließlich sollten alle Patienten mit gesicherter schwerer Nahrungsmittelallergie mit einem Notfall-Set ausgerüstet und entsprechend geschult sowie im Anaphylaxie-Register gemeldet werden.

Verfahren zur Leitlinienentwicklung

Update von früherer Leitlinie; Expertengruppe; Update von AWMF-Nr. 061/010; nächste Überprüfung geplant: Juli 2015; betroffene ICD-10-Nummern T 78.0, T 78.1, T 78.4, L 20.9

Literatur

1. AG Nahrungsmittelallergie der GPA. Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter. www.gpaev.de/typo/Arbeitsgruppen.111.o.html
2. Anderson JA. Milestones marking the knowledge of adverse reactions to food in the decade of the 1980s. *Ann Allergy* 1994; 72: 143–54
3. Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 379–85
4. Bahna SL. Blind food challenge testing with wide-open eyes. *Ann Allergy* 1994; 72: 235–8
5. 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
6. 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 Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690–7
7. 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
8. 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
9. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food – position paper. *Allergy* 1995; 50: 623–35
10. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001; 358: 1871–2
11. Canadian Paediatric Society. Fatal anaphylactic reactions to food in children. *Can Med Assoc* 1994; 150: 337–9
12. Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, Hall DE. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. *Pediatrics* 2001; 107: e46–e52
13. 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
14. Crespo JF, Pascual C, Birks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 39–43
15. 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

16. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: the SCORAD Index. *Dermatology* 1993; 186: 23–31
17. Grüttner R. Mangelzustände bei Fehlernährung durch alternative Kost im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Dt Ärztebl* 1992; 89: B 462–6
18. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61: 370–4
19. Henzgen M, Balmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo J* 2008; 17: 401–6
20. Henzgen M, Vieths S, Reese I, Erdmann S, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Zuberbier T, Werfel T. Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen. *Allergo J* 2005; 14: 48–59
21. Kato Y, Watanabae H, Matsuda T. Ovomucoid rendered insoluble by heating with wheat gluten but not with milk casein. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64: 198–201
22. Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Huttegger I, Jappe U, Jäger L, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Szepfalusi Z, Vieths S, Worm M, Zuberbier T, Werfel T. In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 2009; 18: 132–46
23. Lepp U, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Heratizadeh A, Huttegger I, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Schäfer C, Szepfalusi Z, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Worm M. Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 2010; 19: 187–95
24. Loibl M, Schwarz S, Ring J, Halle M, Brockow K. Definition of an exercise intensity threshold in a challenge test to diagnose food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2009; 64: 1560–1
25. May CD. Are confusion and controversy about food hypersensitivity really necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 329–33
26. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The Atopy Patch Test in the diagnostic work-up of suspected food related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 923–9
27. 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: 421–2
28. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy* 2010; 65: 2–6
29. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007; 62: 729–32
30. Niggemann B, Beyer K, Pohl C, Wahn U. Diagnostisches Vorgehen beim Verdacht auf Nahrungsmittelallergie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996; 144: 65–73
31. 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
32. Niggemann B, Ehrhart B, Wahn U. Diagnostik der Nahrungsmittelallergie im Kindesalter – was ist gesichert? *Allergologie* 1991; 14: 208–13
33. Niggemann B, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 2006; 15: 262–70
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. Nöhle N, Schwanitz HJ. Zusammengesetzte Lebensmittel: ein Problem für die Allergenidentifikation. *Allergologie* 1997; 20: 270–3
39. Pfau A, Stolz W, Landthaler M, Przybilla B. Neue Aspekte zur Nahrungsmittelallergie. *Dtsch Med Wschr* 1996; 121: 346–50
40. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Mneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: Clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 33–8
41. 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
42. Reekers R, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004; 59: 988–94
43. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Vieths S, Werfel T. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelhaltsstoffe. *Allergo J* 2008; 17: 540–9
44. 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
45. 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
46. Sampson HA. IgE-mediated food intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 495–504
47. Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635–45
48. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J All Clin Immunol* 1984; 74: 26–33
49. 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
50. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669–75
51. 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
52. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 27–31

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. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1220–6
55. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4: 379–85
56. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Worm M, Zuberbier T. Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. *Allergo J* 2008; 17: 476–83
57. Werfel T, Reese I. Diätetik in der Allergologie. Diätvorschläge, Positionspapiere und Leitlinien zur Nahrungsmittelallergie und anderen Unverträglichkeiten, 3. Aufl. München: Dustri-Verlag, 2010
58. Worm M, Hompes S, Fiedler EM, Illner AK, Zuberbier T, Vieths S. Impact of native, heat-processed and encapsulated hazelnuts on the allergic response in hazelnut-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:159–66
59. Wüthrich B. Zur Nahrungsmittelallergie: Begriffsbestimmung, Diagnostik, Epidemiologie, Klinik. *Schweiz Med Wschr* 1996; 126: 770–6
60. 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