

Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter

Bodo Niggemann, Frank Ahrens, Kirsten Beyer, Peter Eberle, Philippe Eigenmann, Frank Friedrichs, Armin Grübl, Isidor Huttegger, Lars Lange, Jochen Meister, Bernd Mischo, Sibylle Scheewe, Jürgen Seidenberg, Rüdiger Szczepanski für die AG Nahrungsmittelallergie der GPA

1. Vorwort:

Dieses Manual zu oralen Nahrungsmittelprovokationen versteht sich als „Kochbuch“ und findet vor allem Anwendung bei Verdacht auf IgE-vermittelte Reaktionen auf Nahrungsmittel. Nicht IgE-vermittelte Reaktionen (z. B. ausschließlich gastrointestinale Symptome) erfordern meist ein anderes diagnostisches Prozedere (wenngleich auch hier orale Nahrungsmittelprovokationen unerlässlich sind).

Der stichwortartige Schreibstil soll ein rasches Nachschlagen erleichtern.

2. Ziele und Indikationen von oralen Provokationstestungen:

- Überprüfung der klinischen Relevanz zur Unterscheidung zwischen Sensibilisierung und klinisch aktueller Nahrungsmittelallergie. Besonders relevant ist diese Unterscheidung bei der Verordnung von Diäten und Spezialnahrungen, z. B. extensiv hydrolysiertes Formula (eHF) oder Aminosäuren-Formula (AAF).
- Beurteilung der klinischen Relevanz einer gefundenen Sensibilisierung bei einem Nahrungsmittel, das wissenschaftlich vorher noch nicht gegessen wurde.
- Ziel ist eine Ja- oder Nein-Antwort einer klinischen Reaktion auf ein Nahrungs-

mittel, eine sichere Diagnosestellung bei bisher fehlender, insuffizienter oder widersprüchlicher allergologischer Diagnostik sowie die Überprüfung oder die Widerlegung von fragwürdigen Befunden.

- Neben der Ja/Nein-Antwort ist für manche Nahrungsmittel eine grobe Schwellenwertabschätzung als Maß des vorhandenen Schweregrades, zur Risikoabschätzung eines anaphylaktischen Schocks oder zur Schwellenwertabschätzung als Grundlage eines differenzierten Notfallplans möglich. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass Augmentationsfaktoren im täglichen Leben trotzdem eine starke Reaktion hervorrufen können.
- Verhinderung von unnötigen oder gefährdenden Einschränkungen der Ernährung aufgrund von „Altbefunden“, einer nicht ausreichend detaillierten Allergiediagnostik oder ideologisch geprägten Diäten der Eltern.
- Verhinderung nichtadäquater Notfallmedikation bei fraglicher Befundlage.
- Bei gegebener Sensibilisierung vor einer möglichen Exposition eines bisher nicht verabreichten Nahrungsmittels (z. B. vor Beginn des Kindergartenbesuches).
- Überprüfung, ob nach einer Zeit der

Allergenkarenz inzwischen eine Toleranz eingetreten ist.

3. Kontraindikationen:

- Sichere kürzliche Anaphylaxie auf das entsprechende Nahrungsmittel (unnötige, mögliche Gefährdung des Patienten).
- Die Vermeidung des Nahrungsmittels ist problemlos möglich.
- Provokation, aus der keine Konsequenzen gezogen werden (z. B. im Hinblick auf therapeutische Diät, Notfall-Set, Schulung).
- In der Regel ist eine Indikation zur oralen Provokation zur Abklärung von Oralen Allergie-Symptomen (OAS) im Rahmen von pollenassozierten Nahrungsmittelallergien (PAN) nicht gegeben.

4. Anzahl der zu testenden Nahrungsmittel:

- Obwohl vor allem bei Kindern mit Atopischem Ekzem häufig multiple Sensibilisierungen vorliegen, ist die Zahl von klinisch relevanten Nahrungsmitteln gering (d. h. meist nur ein bis drei Nahrungsmittel bei einem Kind).
- Aus Praktikabilitätsgründen sollte ein Patient nicht mehr als eine Woche stationär verbringen, d. h. es werden in der

Regel je nach Provokationsmodus ein bis vier Nahrungsmittel getestet.

- Sollten mehr Provokationen notwendig sein, kann ein zweiter Aufenthalt geplant werden.

5. Probleme von oralen Provokationstestungen:

- Bei anamnestisch dringendem Verdacht auf Vorliegen einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie und negativem Ergebnis in der oralen Provokation muss an sogenannte „Augmentationsfaktoren“ gedacht werden. Darunter versteht man Umgebungsfaktoren, die die Schwelle einer allergischen Reaktion (u. U. drastisch) senken können. Typische Augmentationsfaktoren sind z. B. körperliche Anstrengung, Infekte (V. a. gastro-intestinale Infekte), bestimmte Medikamente (wie nicht-steroidale Antiphlogistika), Stress, Alkohol sowie gleichzeitiger Verzehr anderer Nahrungsmittel mit dem vermuteten „krankmachenden“ Nahrungsmittel.
- Beim Atopischen Ekzem zeigen sich oft Schwierigkeiten bei der Diagnostik, da multiple Sensibilisierungen vorliegen können, der zeitliche Abstand zwischen Genuss des Nahrungsmittels und den klinischen Reaktionen groß sein kann und schließlich eine Ekzemverschlechterung schwieriger dem Nahrungsmittel zuzuordnen ist als eine klassische allergische Sofortreaktion.
- Trotz gegebener IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie kann eine orale Nahrungsmittelprovokation negativ verlaufen. Gründe für falsch negative Provokationen können sein: Antihistaminika wurden nicht abgesetzt, zu geringer Allergengehalt der Provokationsdosen bei erhöhtem Schwellenwert, Nichterfassen einer zeitlich spät einsetzenden Reaktion (Spätreaktion), Reaktionen treten erst bei längerfristiger Verabreichung auf, möglicherweise auch das Induzieren einer Kurzzeittoleranz durch die verschiedenen rasch verabreichten Titrationsdosen.
- Selten können bei oralen Nahrungsmittelprovokationen auch falsch posi-

tive Ergebnisse auftreten. Gründe hierfür können sein: Fehlinterpretation von Begleitsymptomen oder Krankheits-symptomen als positive „Reaktion“ auf das gegebene Nahrungsmittel oder Auftreten von Augmentationsfaktoren während der Provokation.

6. Vordiagnostik:

- Die Anamnese kann Hinweise auf die möglicherweise zu provozierenden Nahrungsmittel ergeben. Während eine negative Anamnese meist eine gute Voraussagekraft besitzt, gilt dies umgekehrt nicht bei Verdacht der Eltern auf einen Zusammenhang zwischen Genuss bestimmter Nahrungsmittel und der Symptomatik.
- Ein Symptom-Nahrungsmittel-Tagebuch erlaubt manchmal die Zuordnung von bestimmten Nahrungsmitteln zu den Symptomen und erleichtert damit die Auswahl der zu provozierenden Nahrungsmittel.
- Die Bestimmung des Gesamt-IgE kann weder eine Allergie ausschließen noch beweisen. Sie kann lediglich dazu dienen, die Höhe der einzelnen spezifischen IgE-Konzentrationen besser einzuschätzen. Bei sehr hohem Gesamt-IgE sind auch spezifische IgEs – ohne klinische Relevanz – häufiger positiv.
- Die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum macht nur in sehr seltenen Fällen eine Provokation überflüssig. Dies konnte z. B. in einer deutschen Studie nur für Hühnerfleisch nachgewiesen werden, wobei ab einer Serumkonzentration von mindestens 12,6 kU/l bzw. 59,2 kU/l eine 95-prozentige bzw. 99-prozentige Wahrscheinlichkeit einer positiven oralen Provokation vorlag und damit eine Provokation nicht notwendig war.
- Obwohl der Haut-Prick-Test (SPT) mit frischen Nahrungsmitteln durchgeführt eine mindestens genauso gute Sensitivität und Spezifität besitzt wie das spezifische IgE im Serum, gilt auch hier, dass nur in seltenen Fällen eine orale Provokation allein durch den SPT überflüssig ist. In einer deutschen Studie konnte gezeigt werden,

dass bei einem Quaddeldurchmesser von 13 mm bzw. 17,8 mm für Hühnerfleisch und 12,5 mm bzw. 17,3 mm für Kuhmilch eine 95-prozentige bzw. 99-prozentige Wahrscheinlichkeit einer positiven oralen Provokation vorlag und damit eine Provokation nicht notwendig war.

- Der Atopy-Patch-Test (APT) ist ein Epikutantest, der mit Typ-1-Allergenen (z. B. Nahrungsmitteln) durchgeführt wird. Obwohl er als Einzeltest im Vergleich zum IgE und SPT die beste Vorhersagekraft besitzt, ist er aufgrund der sehr aufwändigen Durchführung und der schwierigen Beurteilung – selbst in Kombination mit den IgE-Tests – nicht empfehlenswert, da auch hiermit nur bei einer sehr kleinen Zahl von Kindern eine orale Provokation überflüssig wird.
- Die Vordiagnostik sollte in kurzem Zeitabstand aktuell (z. B. innerhalb von drei Monaten) vor Durchführung der Provokationstestung erfolgen.
- Ungesicherte Verfahren wie Bioresonanz, Cytotoxologischer Lebensmitteltest, Kinesiologie, die Bestimmung des spezifischen IgG im Serum oder die Irisdiagnostik haben keinen Platz in der Diagnostik von vermuteten Reaktionen auf Nahrungsmittel.
- Das Überschreiten der Schwellenwerte sowohl bei spezifischen IgE als auch beim SPT beim individuellen Patienten ist per se noch kein eindeutiger Ausschluss einer sinnvollen oralen Nahrungsmittelprovokation. Für die Bewertung spielen u. a. auch Verlauf des sIgE und des Gesamt-IgE eine Rolle.
- Trotz aller Vordiagnostik gelingt es nur in einzelnen Fällen, auf eine orale Provokationstestung zu verzichten.

7. Diagnostische Diäten vor Provokationstestung:

- Eliminationsdiät = Weglassen eines einzelnen, verdächtigten Nahrungsmittels, wenn ein spezifischer Verdacht geäußert wird.
- Oligo-allergene Basisdiät = Reduktion der Ernährung auf wenige (als wenig allergen bekannte) Nahrungsmittel, wenn zwar Nahrung mit Symptomen

Nahrungsmittelallergie Oligo-allergene Basisdiät

1. Getreide (Reis)
2. Fleisch (Lamm, Pute)
3. Gemüse (Blumenkohl, Broccoli, Gurke)
4. Obst (Birne, Banane)
5. Fett (Raffiniertes Rapsöl, milchfreie Margarine)
6. Getränke (Mineralwasser, eHF, AAF)
7. Gewürze (wenig Salz, Zucker)

Tab. 1: Vorschlag für eine oligo-allergene Basisdiät.

in Zusammenhang gebracht wird, aber kein spezifisches Nahrungsmittel genannt werden kann (Beispiel in Tab. 1).

- Die Auswahl der einzelnen Diätform vor einer Provokation richtet sich nach der ausführlichen Anamnese durch einen allergologisch versierten Arzt oder eine Ernährungsfachkraft.

8. Dauer der Eliminationsdiät vor Provokation:

- Bei allergischen Sofortreaktionen reicht eine ca. drei- bis fünftägige Eliminationsdiät.
- Bei Atopischem Ekzem sollte eine mindestens ein- bis zweiwöchige Elimination vorausgehen.
- Bei rein gastrointestinalen Symptomen sollte eine zwei- bis vierwöchige Eliminationsdiät gewählt werden.

9. Ort der Durchführung einer Provokationstestung:

- Kontrollierte orale Nahrungsmittelprovokationen können (1.) ambulant in der Praxis oder Klinik und (2.) stationär durchgeführt werden – nicht jedoch zuhause.
- Ambulante Provokationen in der Praxis sind z. B. möglich, wenn das Kind das Nahrungsmittel bisher gegessen hat und (nach einer kurzen, z. B. einwöchigen Eliminationsdiät) die klinische Relevanz auf ein mildes Atopisches Ekzem geprüft werden soll.

- Indikationen für eine Provokation in der Klinik sind in Tab. 2 aufgeführt.

10. Zu erwartende klinische Reaktionen:

- Am häufigsten treten klinische Reaktionen an der Haut auf (Urtikaria, Schwellungen, Erythem, Ekzemverschlechterung), gefolgt von gastro-intestinalen Symptomen (Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe), weniger häufig Reaktionen an den Atemwegen (Asthma, Stridor) und selten kardio-vaskuläre Reaktionen (Blutdruckabfall, Tachykardie, Schock).
- Während oraler Nahrungsmittelprovokationen können allergische Früh- und Spätreaktionen unterschieden werden.
- Frühreaktionen sind definiert als eine klinische Reaktion, die innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Verabreichung auftritt. Typische Beispiele sind Urtikaria, juckendes Erythem, Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis, Erbrechen oder obstruktive Atemwegssymptome.
- Spätreaktionen umfassen klinische Reaktionen, die zwischen zwei und 48 Stunden beobachtet werden. Dies kann z. B. eine deutliche Ekzemverschlechterung beinhalten.
- Die zu erwartende klinische Reaktion hat einen Einfluss auf die Planung und Dauer der Provokationstestung: Bei zu erwartenden Frühreaktionen kann alle 24 Stunden ein Allergen bzw. Plazebo verabreicht werden, bei zu erwartenden Spätreaktionen alle 48 Stunden. Bei ausgebliebenen Reaktionen am ersten Tag wird am Folgetag eine kumulative Dosis eingesetzt, die sich aus der Summe der Einzeldosen des ersten Tages zusammensetzt.

11. Medikation vor und während der Provokationstestung:

- Orale Antihistaminika sollten mindestens 48 Stunden vor der Provokation abgesetzt werden, da sie mögliche allergische Reaktionen wirkungsvoll verhindern können.
- Antientzündliche Externa zur Lokalthherapie des Atopischen Ekzem sollten auf ein Minimum reduziert und dann wäh-

rend der Provokation konstant gehalten werden (z. B. als Klasse-I-Steroid oder Pimecrolimus einmal täglich).

12. Blockweiser Ansatz der Provokationen:

- In der Regel können zwei Allergene und ein Plazebo zu einem Block zusammengefasst werden (Abb. 1).
- Optimal (aber meist nicht realistisch) ist ein Verhältnis von 1 Allergen : 1 Plazebo.
- Je subjektiver die Symptome sind (z. B. isolierte Bauchschmerzen), desto mehr Plazebo-Phasen müssen eingebaut werden (z. B. 2 Plazebos : 1 Allergen).

13. Provokationsmodus:

- Offene Provokationen dienen zur vergleichsweise schnellen Bestätigung oder zum Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie. Bei negativem Ausgang und Berücksichtigung der Empfehlungen zur Zubereitung, Dosierung der Provokationsmahlzeit und Begleitmedikation kann eine klinisch relevante Reaktion weitgehend ausgeschlossen werden.
- Offene Provokationen sind indiziert bei:
 - Vermuteter Soforttypreaktion (z. B. bei Verdacht auf Anaphylaxie)

Nahrungsmittelallergie Indikationen für stationäre Provokationen

1. Anaphylaktische Reaktionen in der Anamnese (Risiko von erneuten schweren Reaktionen)
2. Klinische Reaktion nicht abschätzbar (Sensibilisierung, NM bisher nicht bekommen)
3. Schwere Atopische Dermatitis (Schwierigkeit der Beurteilung)
4. Subjektive Symptome (Bessere Objektivierbarkeit)

Tab. 2: Indikationen für stationär durchzuführende Nahrungsmittelprovokationen.

- Doppel-blinde, plazebo-kontrollierte Provokationen (DBPCFC) sind indiziert bei:
 - Unklarem Ausgang einer offenen Nahrungsmittelprovokation
 - Vermuteter Spättyppreaktion bei Atopischer Dermatitis
 - Unspezifischen oder atypischen Beschwerden (Unruhe, Bauch- oder Kopfschmerzen etc.)
- Generell gilt: Je älter ein Patient ist und je größer die Unsicherheit bei Patient und Eltern ist, desto eher sind DBPCFC indiziert.

14. Provokationsdosierung:

- Die Verabreichung der Provokationsmahlzeiten sollte in aller Regel titriert erfolgen, um die Gefahr von schweren allergischen Reaktionen zu minimieren.
- Zum Ausschluss eines falsch negativen Provokationsergebnisses durch rasch aufeinander folgende titrierte Gaben, die eine schnelle orale Toleranzinduktion induzieren könnten, sollte am Folgetag oder vor der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt eine Gabe der kumulativen Gesamtdosis als Einzeldosis erfolgen.
- Ausnahmen für eine Abweichung von dieser Empfehlung ergeben sich bei ausgeschlossener Soforttypreaktion (z. B. bei regelmäßigem Verzehr und Verdacht auf isolierte Spättyppreaktion bei Ekzem nach kurzer Elimination oder bei rein subjektiven Beschwerden).

15. Titrationsstufen:

- In der Regel werden sieben Konzentrationsstufen in halb-logarithmischer Steigerung verabreicht. Für Kuhmilch, Hühnerei, Soja und Weizen-Gluten können z. B. 0,003 g – 0,01 g – 0,03 g – 0,1 g – 0,3 g – 1,0 g und 3,0 g Nahrungsmittelprotein verwendet werden. Das entspricht z. B. bei Kuhmilch 0,1 ml – 0,3 ml – 1,0 ml – 3,0 ml – 10 ml – 30 ml und 100 ml. Die Gesamtmenge entspricht damit fast 150 ml frischer unverdünnter Kuhmilch.
- Bei Nüssen und Erdnüssen kann mit Dosen von 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1 g und 5 g gesteigert

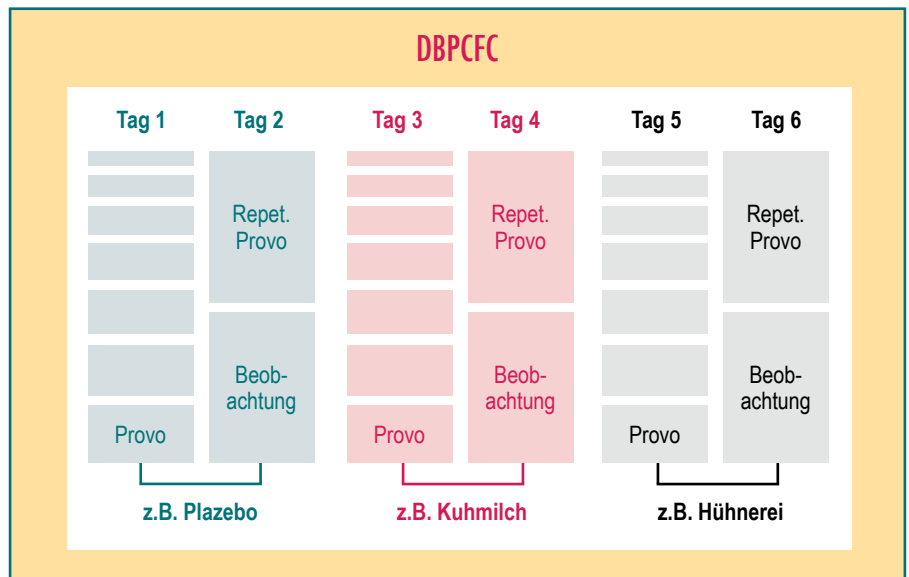


Abb. 1: Beispiel einer blockweise durchgeführten doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation.

werden. Dies entspricht ca. 1/100 Erdnuss bis 10 Erdnüsse.

- Am nächsten (bzw. einem anderen) Tag sollte eine kumulative Dosis, d. h. die gesamte Menge der vorherigen Titrationsdosen, in einer Dosis verabreicht werden, um nicht falsch negative Provokationsergebnisse zu erzielen.

16. Dauer des Intervalls zwischen Titrationsstufen:

- 30 Minuten haben sich als ein guter Kompromiss zwischen einer ausreichenden Zeit für mögliche Reaktionen und dem Bedürfnis, die Provokationen in einem praktikablen Zeitraum bei teilweise nüchternem Kind abzuschließen, bewährt.
- Kürzere Intervalle als 20 Minuten sind zu vermeiden, da kumulative Effekte zu schweren Reaktionen führen könnten.
- Bei unklaren Situationen oder anamnестischen Hinweisen auf spätere Reaktionen kann der Zeitraum von 30 Minuten hingegen problemlos auf z. B. 45 Minuten verlängert werden.

17. Praktische Durchführung:

- Die Verantwortung für die Planung und sichere Durchführung einer Nahrungsmittelprovokation liegt beim indizierenden bzw. durchführenden Arzt.

- Die Aufgaben der allergologisch versierten Ernährungsfachkraft umfassen:
 - Vor der Provokation eine ausführliche Ernährungsanamnese (Nahrungsprotokoll), um auch evtl. versteckt gegebene Nahrungsmittel nicht zu übersehen, die ggf. eine Provokation überflüssig machen.
 - Beratung hinsichtlich der ernährungsphysiologischen Relevanz der zu testenden Nahrungsmittel bei multiplen Nahrungsmittelallergien.
 - Planung der Zubereitung im Hinblick auf Neigungen/Abneigungen des Kindes nach Absprache mit den Eltern (v. a. zur Verblindung der Nahrungsmittel).
 - Zubereitung der Provokationsmahlzeiten („Blinden“, meist auch die Einteilung in die Provokationsstufen).
 - Beratung der Patienten bei notwendiger Elimination hinsichtlich notwendiger Alternativen bzw. Nahrungsergänzungen.
 - Verabreichung der Portionen an den Patienten.
- Die Aufgaben des Arztes umfassen:
 - Anordnung einer geeigneten Notfallmedikation in einer körpergewichtsadaptierten Dosis.
 - Indikationsstellung und Anlegen einer Venenverweilkanüle.
 - Untersuchung des Patienten vor Beginn der Provokation auf Infektfreiheit

und Freiheit von allergischen Symptomen.

- Wiederholte Untersuchung des Patienten, insbesondere zur Freigabe der nächsten Provokationsdosis und bei Auftreten von (fraglichen) Symptomen.

- Weitere Aufgaben (Nicht-ärztliche Überwachung während der Provokation, Verabreichung der Mahlzeiten) können durch anderes medizinisches Personal erfolgen, sofern dieses in der Erkennung allergischer Soforttypbeschwerden ausreichend geschult ist.

- Eine Überwachung des Kindes sowie die Gabe der Provokationsmahlzeit durch die Eltern sind zu vermeiden (keine objektive Beurteilbarkeit gegeben, ggf. psychische Belastung bei schwerer Reaktion nach Verabreichung des Allergens durch die Eltern).

- Die Gabe der Mahlzeiten sollte bei Verweigerung der Einnahme mit Nachdruck, aber ohne Anwendung von Gewalt bzw. Hilfsmitteln wie Magensonde erfolgen. Bei Bedarf ist eine Änderung der Zubereitung oder eine verzögerte Fortsetzung der Provokation möglich. Notfalls muss die Provokation bei Verweigerung abgebrochen werden.
- Wünschenswert ist das Vorliegen einer Einverständniserklärung über das Aufklärungsgespräch.

18. Zubereitung des Allergens:

- Zur oralen Provokationstestung werden in der Regel native Nahrungsmittel verwendet. Individuelle Ernährungsgewohnheiten, die sich aus der Anamnese ergeben, sind für den Einzelfall zu beachten.
- Am häufigsten werden die Nahrungsmittel roh verabreicht. Dies gilt auch für Hühnerei, das z. B. in Mousse au chocolat, Softeis oder Rührei roh genossen

Mengenangaben einer titrierten oralen Provokationstestung für die vier häufigsten Nahrungsmittel

NM	Provokationsstufe	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 BS (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
Ei	Volumen Ei (ml)	0.04	0.11	0.38	1.14	3.8	11.4	38.0	54.9
	Volumen BS (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 BS (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 BS (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

Celik-Bilgili S, Clin Exp Allergy 2005; 35: 268–273

Tab. 3: Legende: Milch = Frische, pasteurisierte Kuhmilch, Ei = Pasteurisiertes Ei, Weizen = Weizenpulver (5 g/144.4 ml = 4 g Weizenprotein), Soja = Frische, pasteurisierte Sojamilch, BS = Basislösung (z.B. Aminosäuren-Formula)

wird (alternativ kann pasteurisiertes Ei verwendet werden).

- Einige Nahrungsmittel werden verarbeitet oder so, wie sie üblicherweise gegessen werden, verabreicht. Ein Beispiel ist Kartoffel, die zwar beim Schälen eine Kontakturtikaria auslösen kann, aber nicht roh gegessen wird.
- Da z. B. verarbeitete Kuhmilch, wie in Yoghurt oder Käse, bei einigen Kindern mit Kuhmilchallergie oder während des Prozesses der natürlichen Toleranzentwicklung vertragen werden kann, sollte mit Frischmilch provoziert werden, da die maximale Gefährdung evaluiert werden sollte und die therapeutische diätetische Empfehlung meistens ein vollständiges Meiden beinhaltet.
- Bei positiver Kuhmilch-Provokation können im Anschluss optional nach Diskussion mit der Familie zur Erleichterung der Diät verarbeitete Milchprodukte getestet werden. Eine Reihenfolge könnte sein: (a) Butter (Sauerrahm), (b) Käse (Hartkäse), (c) Sahne und (d) Yoghurt. Neue Studien geben Hinwei-

se darauf, dass manche Kinder mit Kuhmilchallergie stark erhitze Milch (Waffeln, Muffins) vertragen können.

19. Startdosis und Gesamtmenge des Allergens:

- Die Startdosis, z. B. 0,1 ml, ist abhängig vom Nahrungsmittel und vom Schweregrad der zu erwartenden allergischen Reaktion.
- Bei zu befürchtenden starken Reaktionen muss die Startdosis niedriger gewählt werden, z. B. um eine Zehnerpotenz.
- Als kumulative Gesamtdosis wird eine durchschnittliche altersentsprechende tägliche Einnahmedosis angestrebt (z. B. 150 ml Kuhmilch, 1 Hühnerei, 1 Brötchen etc.).
- Die Gesamtmenge muss die altersentsprechende, maximal aufnehmbare Flüssigkeitsmenge pro Einzeldosis berücksichtigen.
- Die kumulative Dosis eines Tages beträgt ca. 5 g Protein des entsprechenden Nahrungsmittels (Beisp. in Tab. 3).

20. Basislösung:

- Für die Herstellung einer Provokationslösung sollte eine möglichst niedrig allergene Basislösung gewählt werden. Dies wird im Säuglings- und Kleinkindesalter mit einer Aminosäuren-Formula (AAF, z. B. Neocate®) oder einer extensiv hydrolysierten Formula (eHF, z. B. Althera®) gewährleistet.
- Für Schulkinder und Jugendliche kann Sinlac-Brei als Basislösung verwendet werden. Bei der Wahl der Basislösung (des Basisbreis) ist zu bedenken, dass ein sehr hoher Fettanteil die allergene Eigenschaft des zu provozierenden Proteins beeinflussen und somit falsch negative Provokationsergebnisse verursachen kann.
- Bei Hühnereiprovokation kann bei kuhmilch-toleranten Kindern natürlich auch Kuhmilch als Plazebo verwendet werden, wenn eine entsprechende Verblindung ohne den bitteren Geschmack des Hydrolysates gewährleistet werden kann.
- In der Regel beträgt der Anteil an Allergen und Plazebo 50:50, z. B. 10 ml AAF plus 10 ml Kuhmilch = 20 ml Provokationslösung (gilt nicht für alle Nahrungsmittel).

21. Blinden des Allergens, praktische Blindungs-Rezepte für einzelne Nahrungsmittel (z. B. Erdnuss):

- Optimalerweise sollten die Nahrungsmittel so verblindet werden, dass sie in Bezug auf Geschmack, Farbe und Konsistenz vom Plazebo nicht unterscheidbar sind.
- Die Menge des Allergens kann altersabhängig sein (unterschiedliche Mengen für Kinder und Jugendliche, z. B. Kuhmilch).
- Die unterschiedlichen Konsistenzen (flüssig, fest) der Lebensmittel müssen bedacht werden, denn für die Zubereitung werden so homogene Lebensmittel wie möglich (z. B. gemörserte Erdnüsse) benötigt.
- Außerdem sollte für die weitere Verarbeitung (z. B. Pudding) die Hitzelabilität/Hitzestabilität der Allergene bekannt sein und beachtet werden.

- Folgende Möglichkeiten können für das Verblinden von Allergenen eingesetzt werden:

(a) Konsistenz:

- Flüssig = Aminosäuren-Formula (AAF) oder extensiv hydrolysierte Formula (eHF)
- Fest = Brei, Pudding (Sinlac, Reischleim, Maisstärke)

(b) Geschmack / Geruch:

- eHF, AAF (bitter)
- Künstliche Aromen (z. B. Orange)
- Natürliche Aromen (z. B. Banane, Kakao, Carob je nach Verträglichkeit)
- Süßen (z. B. Zucker)
- Gekühlt verabreichen

(c) Farbe / Aussehen:

- β -Carotin
- z. B. Kakao, Karottensaft u. a. (je nach Verträglichkeit)

22. Tageszeit:

- Die Nahrungsmittel bzw. Plazebos sollten entweder nach einem die verdächtigten Allergene sicher nicht enthaltenden leichten Frühstück oder im Nüchtern-Zustand verabreicht werden.
- Der Beginn sollte möglichst früh sein, also am Morgen oder Vormittag – auch aus stations-pragmatischen Gründen (vier Stunden Dauer der Provokation plus mindestens zwei Stunden Nachbeobachtung während der Kerndienstzeit des verantwortlichen Arztes).

23. Umgebungsbedingungen:

- Die Provokation sollte in sicherer, ruhiger Umgebung durchgeführt werden.
- Eine laute, hektische, unübersichtliche Umgebung (Wartezimmer, Ambulanzflur) ist zu vermeiden.
- Eine zu „intensivmedizinische“ Atmosphäre (piepsende Monitore, Verkabelung mit mehreren Monitoren und aufgeregtes, zahlreiches Überwachungspersonal) fördert die Angst insbesondere kleiner Kinder und damit eine mögliche Verweigerungshaltung.
- Eine Möglichkeit zum ruhigen Spielen ist vorteilhaft zum Zwecke der Ablenkung des Kindes und Beobachtung einsetzender Verhaltensänderungen. Starke körperliche Anstrengung ist zu vermeiden (Augmentationsfaktor).
- Begleitpersonen können zur Motivation eine vergleichbare Mahlzeit parallel zum Kind einnehmen.
- Das Begleitpersonal sollte das Kind und die Eltern ruhig, freundlich und kompetent begleiten.
- Während der Provokation bis mindestens zwei Stunden nach Beendigung darf der Patient mit den Eltern die Station nicht verlassen bzw. muss immer in Ruf- und/oder Sichtweite zum Überwachungspersonal bleiben.
- Der verantwortliche Arzt sollte eine uneingeschränkte Erreichbarkeit und im Bedarfsfall rasche Anwesenheit gewährleisten.

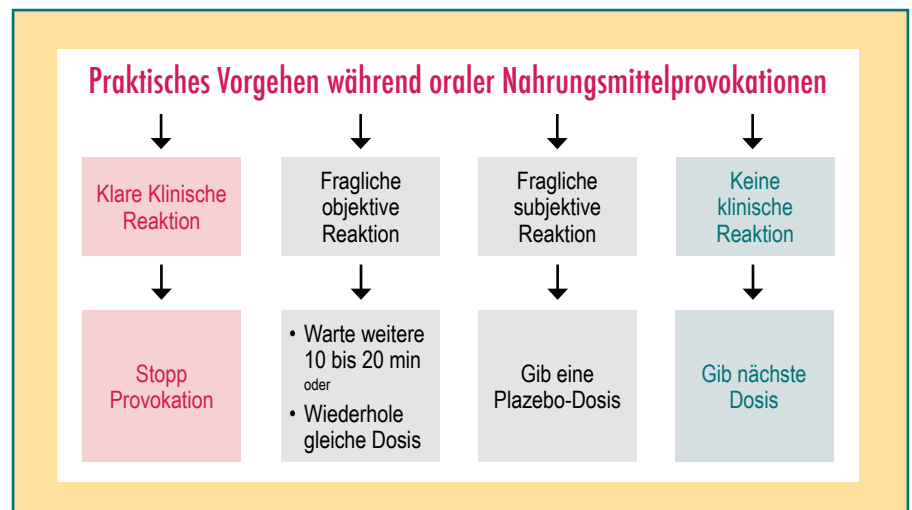


Abb. 2

24. Beobachtungszeit der klinischen Reaktion:

- Bei zu erwartenden allergischen Frühreaktionen (z. B. Urtikaria, Atembeschwerden) reicht eine 24-stündige Beobachtungszeit.
- Bei zu erwartenden Spätreaktionen – also immer bei Kindern mit Atopischem Ekzem – sollte die Beobachtungszeit 48 Stunden betragen.

25. Kriterien zur Beendigung einer oralen Provokation:

- Bei Ausbleiben von klaren Reaktionen wird die nächste Dosis bis zur Maximaldosis verabreicht.
- Bei objektiven Reaktionen wird die Provokation für positiv erklärt und beendet.
- Bei unklaren oder fraglichen Reaktionen kann entweder weitere zehn bis 20 Minuten beobachtet werden oder die gleiche Dosis (vorerst keine Steigerung) noch ein zweites Mal verabreicht werden (Abb. 2).
- Bei fraglichen, subjektiven Reaktionen kann eine zusätzliche Placebo-Dosis eingeschoben werden.
- Bei Kindern mit Atopischem Ekzem sollte der Schweregrad (a) vor der Provokation und (b) nach einer Reaktion bestimmt werden, z. B. mit Hilfe des SCORAD. Der SCORAD sollte auch bei negativer Reaktion erhoben werden, um dies zu objektivieren und zu dokumentieren. Damit eine Ekzemverschlechterung als positiv zu werten ist, sollte sich der SCORAD um mindestens 10–15 Punkte verschlechtern. Ideal ist, wenn derselbe Arzt die wiederholte Bestimmung des SCORAD durchführt.

26. Dokumentation der Provokationstestung:

- Jede Provokation muss mit Hilfe eines geeigneten standardisierten Dokumentationsbogens kontrolliert und festgehalten werden; ein Beispiel ist in Abb. 3 gezeigt.
- Wichtig ist die mit Unterschrift dokumentierte Beurteilung des verantwortlichen Arztes nach 24 (und 48) Stunden sowie für das Gesamtergebnis.

Beispiel für ein Nahrungsmittel-Provokationsprotokoll

Nahrungsmittel-Provokationsprotokoll

Name: _____ Nahrungsmittel: _____ Datum der Untersuchung: _____
Vorname: _____ Block: _____ Verantwortlicher Durchführender: _____

Tag 1			Tag 2	
Menge (mg, ml)	Zeitpunkt (Uhrzeit)	Klinische Reaktion (Haut, Atemwege, Gastro, Psycho)	Zeitpunkt (Uhrzeit)	Klinische Reaktion (Haut, Atemwege, Gastro, Psycho)

Ergebnis 0 bis 24 Std. positiv negativ Unterschrift: _____
Ergebnis 24 bis 48 Std. positiv negativ Unterschrift: _____
Gesamtergebnis positiv negativ Unterschrift: _____

Abb. 3

27. Vorgehen nach Entblindung:

- Nach Abschluss der einzelnen Provokationsteile und Entblenden einer DBPCFC wird das weitere Vorgehen festgelegt.
- Es gibt nur die Möglichkeit (a) eines positiven Ergebnisses mit einer spezifischen Eliminationsdiät für einen festgelegten Zeitraum, (b) eines negativen Ergebnisses mit dann regelmäßigem Essen des entsprechenden Nahrungsmittels oder (c) der Wiederholung der Provokation (Tab. 4).

28. Monitoring:

- Für jede orale Nahrungsmittelprovokation muss ein Monitoring durch geschultes Personal und durch entsprechen-

chende technische Überwachungsgeräte gesichert werden.

- Eine kontinuierliche Pulsoximeter-Überwachung ist bei jeder potenziellen Gefährdung eine Grundvoraussetzung – zumindest für die Zeit der Provokation und der ersten zwei Stunden der Beobachtungszeit.
- Jede nächste Provokations-Dosis muss vom verantwortlichen Arzt freigegeben werden. Dadurch wird gewährleistet, dass zumindest der Allgemeinzustand regelmäßig geprüft wird. Je nach zu erwartender Symptomatik wird darüber hinaus z. B. die Haut beurteilt oder die Lunge auskultiert.
- Bei Risiko-Provokationen ist zusätzlich eine regelmäßige RR-Messung zu fordern.
- Eine volle Monitorüberwachung auch über Nacht ist nur selten nötig, z. B. wenn ein Kind systemisch reagiert hat.

DBPCFC		
Verum	Plazebo	Prozedere
+	–	Eliminationsdiät
+	+	Testwiederholg.
–	–	Keine Diät
–	+	Keine Diät

Tab. 4: Vorgehen nach Entblindung von doppelblind, plazebo-kontrolliert durchgeführten Nahrungsmittelprovokationen.

29. Sicherheitsmaßnahmen:

- Bei möglicher Gefährdung, aber auch bei nicht sicher auszuschließender Gefährdung des Kindes durch eine orale Nahrungsmittelprovokation sollte ein intravenöser Zugang gelegt werden.
- Durch regelmäßiges Durchspülen wird das sichere Funktionieren im Notfall gewährleistet.

- Mögliche Komplikationen von lang liegenden intravenösen Zugängen (z. B. vier bis sechs Tagen) sind z. B. bei Kindern mit Atopischem Ekzem eine lokale Infektion bis hin zu Sepsis.
- Das Kind darf während der Provokation und für die ersten zwei Stunden der Beobachtungszeit die Station nicht verlassen und muss sich in Sicht- und Rufweite aufhalten.
- Geeignete Notfallmedikamente müssen bereitstehen (siehe dort).

30. Notfalltherapie:

- Für jeden zu provozierenden Patienten muss eine individuelle Notfallmedikation bereit gestellt sein. Diese kann in einer Schale oder Wanne zusammengestellt werden.
- Die Möglichkeit einer Sauerstoffversorgung sollte im Überwachungsraum vorhanden sein.
- Eine Notfallmedikation besteht aus (1.) Adrenalin (z. B. Autoinjektor und/oder Suprarenin-Ampullen), (2.) Volumen (z. B. 1000 ml NaCl 0,9%), (3.) intravenösem Antihistaminikum (z. B. Fenistil oder Tavegil Ampulle), und (4.) Glukokortikosteroid (z. B. Decortin Ampulle).
- Da die meisten Patienten, die bedrohlich allergisch auf Nahrungsmittel reagieren, Atemwegssymptome (Asthma oder Stridor) aufweisen, muss ein elektrischer Vernebler bereit stehen (z. B. 2 ml NaCl 0,9% plus 10 Tropfen Salbutamol) oder ein Dosieraerosol mit Inhalierhilfe vorhanden sein.
- Zu jeder Notfallmedikation gehört ein individueller schriftlicher Plan mit körperegewichtsentsprechenden Dosierungen.
- Bei potenziell bedrohlichen Provokationen (z. B. gefährlichen Nahrungsmitteln wie Nüssen und Erdnüssen oder stärkeren Reaktionen in der Vergangenheit) muss die Medikation (v. a. das Adrenalin) aufgezogen und benutzungsbereit sein (alternativ kann ein Adrenalin-Autoinjektor bereit liegen). Ansonsten reicht es, wenn alles zur sofortigen Zubereitung vorbereitet ist.
- Jeder provokationsverantwortliche Arzt muss bei einer klinischen Reaktion des Patienten eine Abwägung zwi-

schen dem Nutzen und der Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention zur Symptomerleichterung und der dadurch bedingten Beeinträchtigung der Beurteilbarkeit bzw. der Verzögerung einer folgenden Provokation vornehmen.

- Bei respiratorischen oder kardiovaskulären Reaktionen ist eine medikamentöse Therapie jedoch immer notwendig.

31. Abschlussgespräch:

- Bei positiver Provokation erfolgt eine entsprechende Beratung für eine Ernährungstherapie (Eliminationsdiät, Ersatznahrung) durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft.
- Bei Kuhmilchallergie muss eine ernährungsphysiologisch adäquate Ersatznahrung bestimmt und evtl. getestet werden (z. B. eHF oder AAF, Sojamilch).
- Bei negativer Provokation und vorliegender Sensibilisierung sollte das Nahrungsmittel in der Folge regelmäßig gegessen werden (ungefähr zwei- bis dreimal pro Woche). Dies konnte zumindest für Erdnuss als sinnvolle Empfehlung gezeigt werden.
- Bei Meiden mehrerer Nahrungsmittel sollte von einer Ernährungsfachkraft durch ein fünftägiges Ernährungsprotokoll geprüft werden, ob die verbleibenden Nahrungsmittel adäquat sind oder ob eine Substitution (z. B. von Calcium) erfolgen muss.

32. Re-Provokationen:

- Therapeutische Eliminationsdiäten werden bei den typischen frühkindlichen Allergenen wie Kuhmilch, Hühnerei und Weizen im Säuglings- und Kleinkindesalter für mindestens zwölf bis 18 Monate ausgesprochen.
- Danach muss die klinische Aktualität neu überprüft werden (Re-Provokation), um nicht unnötig lange unter Umständen einschneidende Diäten einhalten zu müssen.
- Bei Nahrungsmitteln mit weniger günstiger Prognose wie Baumnüssen und Erdnüssen kann der Zeitabstand zur Re-Provokation drei bis fünf Jahre betragen.

Korrespondenzadresse:

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

Literatur

- [1] 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: 268–273.
- [2] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: Recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1195–1201.
- [3] Gellerstedt M, Bengtsson U, Niggemann B: Methodological issues in the diagnostic work-up of food allergy: A real challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 350–356.
- [4] 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: 923–929.
- [5] Niggemann B, Beyer K: Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy* 2005; 60: 104–107.
- [6] Niggemann B, Beyer K: Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007; 62: 729–732.
- [7] Niggemann B, Beyer K: Diagnosis of Food Allergy in Children: Toward a Standardization of Food Challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399–404.
- [8] Niggemann B, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Raithe M, Reese I, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T: Standardisierung von oralen Provokationstests bei Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 2006; 15: 262–270.
- [9] Niggemann B, Grüber C: Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases. *Allergy* 2004; 59: 806–808.
- [10] Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegler M, Beyer K: Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005; 60: 865–870.
- [10] Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich, N Sampson HA: Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 342–347.
- [11] Reibel S, Röhr C, Ziegler M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B: What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000; 55: 940–944.
- [12] 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: 1220–1226.