

Förderpreis der GPA 2024 – Hintergrund

Modifizierte Provokation und gelockerte Eliminationsdiät bei Weizenallergie im Kindesalter – eine Pilotstudie

Hintergrund

Weizen ist ein Grundnahrungsmittel und ein häufiger Auslöser einer Nahrungsmittelallergie im Kindesalter [1]. Hauptsymptome der Weizenallergie umfassen Soforttypreaktionen mit Urtikaria, Erbrechen, aber auch respiratorischen Symptomen. Interessanterweise reagieren aber über 80% der betroffenen Kinder erst auf 3,6 g Weizenprotein, was ungefähr 1 ½ Scheiben Toastbrot entspricht und kaum Kinder auf die ersten Gaben in einer titrierten oralen Nahrungsmittelprovokation [2]. Dies wird bisher für die Diagnostik und Therapie völlig außer Acht gelassen. Für Weizen ist leider auch die *in-vitro* Diagnostik nicht sehr hilfreich [3], sodass bei sensibilisierten Kindern, die Weizen bisher nicht konsumiert haben, nahezu immer eine orale Weizenprovokation notwendig ist, um die klinische Relevanz festzustellen. Ebenso müssen auch weizenallergische Kinder reproviziert werden, um die Toleranzentwicklung im Verlauf zu beurteilen. Leider fehlen deutschlandweit Kapazitäten zur Durchführung von oralen Nahrungsmittelprovokationen im stationären Setting. Dies führt zu monatelangen Wartezeiten für sensibilisierte Säuglinge und Kleinkinder mit unklarer klinischer Relevanz, die in dieser Zeit eine weizenfreie Diät durchführen, obwohl sie für viele Kinder nicht notwendig wäre. Ebenso warten Kinder mit bekannter Weizenallergie zur Beurteilung einer Toleranzentwicklung lange Zeit auf eine orale Provokationstestung in einer Klinik.

Weizenallergischen Kindern wird zurzeit eine strikte Eliminationsdiät empfohlen und bei erhöhtem Anaphylaxierisiko auch ein Notfallset [4, 5]. Eine weizenfreie Diät ist sehr anspruchsvoll, da in der Regel zeitgleich auch weitere glutenhaltigen Produkte gemieden werden.

Eine ähnliche Problematik mit langen Wartezeiten für die orale Nahrungsmittelprovokation existiert z.B. auch bei der Kuhmilchallergie. Um lange Wartezeiten für orale Provokationen zu umgehen und somit Kuhmilch schneller in die Ernährung einführen zu können, wurde eine sogenannte Milchleiter postuliert [6]. Hierbei erhalten die Kinder Kuhmilch zuerst in gebackener Form, um so die natürliche Toleranzentwicklung durch eine stetige Exposition zu fördern. Wie bei Erdnüssen und Schalenfrüchten gibt es aber auch für Weizen keine bekannte Verarbeitungsform, die seine Allergenität senken kann [7]. Für Kinder und Erwachsene mit Erdnuss- oder Schalenfruchtallergie wird zurzeit in der TINA-Studie geprüft, ob eine gelockerte Eliminationsdiät eher zu einer klinischen Toleranz führt als die strikte Eliminationsdiät [8].

Wir möchten mit dem hier vorgestellten Pilotprojekt untersuchen, ob durch die Kombination einer modifizierten oralen Weizenprovokation, die im ambulanten Setting durchgeführt werden kann, und einer gelockerten Eliminationsdiät eine schnellere Einführung von Weizen in die Ernährung sensibilisierter oder allergischer Säuglinge und Kinder gelingen kann. Bei der modifizierten Weizenprovokation wird jeweils nur eine Einzeldosis Weizen gegeben. Diese Einmalprovokation

erfolgt monatlich und die Dosis wird über die Zeit gesteigert. Hiermit würde das Problem der fehlenden Provokationsplätze angegangen. Säuglinge und Kinder, die diese Einmalgabe vertragen, können und sollen die entsprechende Menge in Form einer gelockerten Eliminationsdiät in ihre tägliche Ernährung einführen. Hierbei würde ähnlich wie bei der Milchleiter Weizen schneller wieder in die Ernährung eingeführt werden können und wahrscheinlich auch die Toleranzentwicklung gefördert.

Hypothesen

Wir stellen für die Pilotstudie folgende Hypothesen auf:

- Eine gestufte orale Nahrungsmittelprovokation mit Weizen, bei der monatlich jeweils nur eine Einzeldosis gegeben wird, ist im ambulanten Setting machbar. Die Einzeldosen können hierbei in der Menge über die Zeit gesteigert werden, vorausgesetzt die vertragene Menge wurde in der Zwischenzeit regelmäßig gegeben und vertragen. Bisher vorliegende Daten deuten darauf hin, dass dieses Vorgehen praktikabel und sicher ist.
- Bei Kindern mit (Verdacht auf) Weizenallergie kann eine gelockerte Eliminationsdiät (regelmäßiger Verzehr steigender Mengen an Weizen, die zuvor im Rahmen der modifizierten Weizenprovokation toleriert wurden) durchgeführt werden. Weizen kann so schneller in die Ernährung eingeführt werden.

Ziele

Das primäre Ziel der Pilotstudie ist es zu untersuchen, ob eine Kombination aus einer modifizierten oralen Nahrungsmittelprovokation mit Weizen und einer gelockerten Eliminationsdiät machbar ist.

Studienkonzept

Es ist geplant, nach Erhalt des Ethikvotums 12 Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren in die Pilotstudie einzuschließen (6 Kinder mit Sensibilisierung, die Weizen noch nie gegessen haben, und 6 weizenallergische Kinder mit der Frage nach Toleranzentwicklung).

Visite 1 (V1): Im Rahmen der ersten ambulanten Visite erfolgt neben der Erfassung demographischer Daten die Einmalgabe von 11,2 mg Weizenprotein, z.B. in Form von Grießbrei welches der zweiten Gabe einer titrierten oralen Weizenprovokation entspricht [9]. Die Kinder bleiben anschließend für 2 Stunden zur Beobachtung im Studienzentrum. Wenn die Kinder die Gabe ohne Symptome einer Soforttypreaktion vertragen, sollen sie diese Menge täglich zu Hause essen. Genaue Mengen für bestimmte Produkte werden den Eltern mitgegeben. Nach 2 und 7 Tagen erfolgt ein Kontakt mit den Eltern, um die Compliance und Verträglichkeit zu erfragen.

Visite 2–5 (V2–V5): Sofern die Kinder das Weizenprodukt in der vorgesehen Menge regelmäßig (mindestens 5-mal/Woche) gegessen und ohne Soforttypreaktionen vertragen haben, erfolgt nach jeweils 4–5 Wochen die Einmalgabe von 32 mg Weizenprotein zu V2, 112 mg zu V3, 320 mg zu V4 und 1,12 mg zu V5, welches jeweils der 3.–6. Gabe einer titrierten oralen Weizenprovokation entspricht [9]. Die Gabe erfolgt z.B. in Form von Grießbrei, Toastbrot oder Hartweizennudeln. Die Kinder bleiben anschließend jeweils für 2 Stunden zur Beobachtung im Studienzentrum. Wenn die

Kinder die Gabe ohne Symptome vertragen, sollen sie diese Menge täglich zu Hause essen. Die Kinder essen täglich z.B. Grießbrei, Nudeln oder Toastbrot. Genaue Listen mit adäquaten Produkten und Mengen werden den Familien mitgegeben. Nach jeweils 2 und 7 Tagen erfolgt ein Kontakt mit den Eltern, um die Compliance und Verträglichkeit zu erfragen.

Visite 6 (V6): Sofern die Kinder das Weizenprodukt in der vorgesehen Menge (z.B. als Toastbrot oder Nudeln) regelmäßig (mindestens 5-mal/Woche) gegessen und ohne Soforttypreaktionen vertragen haben, erfolgt nach 3 Monaten (\pm 2 Wochen) die Einmalgabe von 3,2 g Weizenprotein, z.B. in Form von Nudeln oder Toastbrot, was der 7. Gabe einer titrierten oralen Weizenprovokation entspricht [9]. Die Kinder bleiben anschließend für 2 Stunden zur Beobachtung im Studienzentrum. Der Abstand zwischen V6 und V7 ist länger als bei den anderen Visiten, da auf diese Menge Weizen deutlich mehr Kinder in titrierten Provokationen mit Weizen reagieren. Wir gehen jedoch davon aus, dass es durch die gelockerte Eliminationsdiät zu keinen oder nur milden Symptomen kommt. Wenn die Kinder die Gabe ohne Symptome vertragen, sollen sie diese Menge täglich zu Hause essen. Nach 2 und 7 Tagen erfolgt ein Kontakt mit den Eltern, um die Compliance und Verträglichkeit zu erfragen. Nach weiteren 3 Monaten erfolgt eine weitere Kontaktaufnahme und bei guter Verträglichkeit wird Weizen in der Ernährung komplett freigegeben.

In dieser Pilotstudie können Kinder bei Nichtverträglichkeit der nächsthöheren Gabe von V2–V5 einmalig für weitere 4-6 Wochen auf der entsprechenden Menge bleiben. Bei einer weiteren Soforttypreaktion wird wieder eine strenge Eliminationsdiät empfohlen.

Wir planen, die Kinder innerhalb von 6 Monaten zu rekrutieren. Angesichts der langen Wartezeiten für eine geplante Nahrungsmittelprovokation gehen wir davon aus, dass die betroffenen Familien an mehreren kurzen ambulanten Visiten im Studienzentrum und der damit verbundenen gelockerten Eliminationsdiät anstatt eines langen stationären Aufenthaltes sehr interessiert sind. Daher rechnen wir mit einer Rekrutierungsphase ohne Verzögerungen. Die gesammelten Daten und die daraus resultierenden Erkenntnisse würden eine bedeutende Grundlage für die vorläufige Bewertung der Sicherheit und Relevanz von ambulanten Weizenprovokationen in Kombination mit einer gelockerten Eliminationsdiät bei Weizenallergie bilden. Sollte die Pilotstudie die Machbarkeit und Sicherheit zeigen, planen wir mit den Ergebnissen die Einwerbung von weiteren Fördergeldern für eine multizentrische Studie mit verschiedenen Zentren der WAG Nahrungsmittelallergie der GPA. Wir hoffen, dass hierdurch langfristig die Diagnostik und Therapie der Weizenallergie verbessert wird.

Eigene Vorarbeiten

Die Pilotstudie wird im kinderallergologischen Studienzentrum der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité durchgeführt werden. Wir, Frau Seda Symank als Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin und Frau Lara Meixner als Ernährungswissenschaftlerin, möchten diese Pilotstudie gerne zusammen durchführen, da wir uns in unserer Expertise ergänzen. Des Weiteren steht uns unser Team unter der Leitung von Frau Prof. Kirsten Beyer immer hilfreich zur Seite. Im Studienzentrum besteht eine große Kompetenz bei der Durchführung von Interventionsstudien.

Finanzierungsplan

Für den Förderpreis werden wir eine studentische Hilfskraft, die promovieren möchte, einstellen, die uns bei der Rekrutierung und den Studienvisiten unterstützen wird (Studentische Hilfskraft mit 10 Stunden/Woche für 13 Monate: Arbeitgeber Brutto: 9.496,00 €). Alle anderen Kosten werden durch das Studienzentrum übernommen.

Literatur

- [1] Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yürek S, Reich A, Fiandor A, et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries-The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*. 2020;75(9):2294-308.
- [2] Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy*. 2012;67(7):951-7.
- [3] Riggioni C, Ricci C, Moya B, Wong D, van Goor E, Bartha I, et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024;79(2):324-52.
- [4] Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff S, Bohle B, et al. Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergologie*. 2021;44(7):488-541.
- [5] Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie-Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder-und Jugendärzte (BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie-und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie-Training und Edukation (AGATE). *Allergo Journal*. 2021;30:20-49.
- [6] Brückner A, Funk-Wentzel P, Kahle J, Hompes S. Milk ladder as a therapeutic option for cow's milk allergy: Proposal for a step-by-step plan for cow's milk introduction in cow's milk allergy. *Allergol Select*. 2023;7:116-21.
- [7] Simonato B, Pasini G, Giannattasio M, Peruffo AD, De Lazzari F, Curioni A. Food allergy to wheat products: the effect of bread baking and in vitro digestion on wheat allergenic proteins. A study with bread dough, crumb, and crust. *J Agric Food Chem*. 2001;49(11):5668-73.
- [8] Trendelenburg V, Dölle-Bierke S, Unterleider N, Alexiou A, Kalb B, Meixner L, et al. Tolerance induction through non-avoidance to prevent persistent food allergy (TINA) in children and adults with peanut or tree nut allergy: rationale, study design and methods of a randomized controlled trial and observational cohort study. *Trials*. 2022;23(1):236.

- [9] Lange L, Beyer K. Manual: Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter. Paediatr Allergologie. 2019:32-47.