

PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



TOPIC

Beikosteinführung

Praktische Umsetzung
der Leitlinie Allergieprävention

TOPIC

Food ladders

Wie lässt sich Toleranz
sicher aufbauen?

TOPIC

Novel Food

Insekten als Proteinquelle und
als Nahrungsmittelallergen

TOPIC

Milch und vegane Drinks

Mythen zur Kuhmilch und
ihren „Alternativen“

Schwerpunktthema

Ernährung und Allergie

Impressum

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 27. Jg. / Nr. 4

Herausgeber:

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie
und Umweltmedizin e.V.,
Rathausstraße 10, 52072 Aachen,
Tel. 0241 9800-486,
gpa.ev@t-online.de, www.gpau.de

Vertrieb:

kipconcept gmbh, Heerstraße 172, 53111 Bonn,
Tel. 0228 9836270,
info@kipconcept.de, www.kipconcept.de

Redaktion:

Dr. med. Susanne Meinrenken, Bremen,
meinrenken-medizin@sprachzeug.de

Gastschriftleitung des aktuellen Journals:

Dr. med. Katja Nemat, Praxis für Kinderpneumologie
und Allergologie am Kinderzentrum Dresden-Frie-
drichsstadt (Kid), Friedrichstraße 39, 01067 Dresden,
katja.nemat@kid-dresden.de;
Kristina Stamos, Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav
Carus Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden,
kristina.stamos@ukdd.de

Hauptschriftleitung:

Prof. Dr. med. Sebastian Kerzel, Klinik für Pädiatrische
Pneumologie und Allergologie, Uni-Kinderklinik
Regensburg am KUNO-Standort St. Hedwig,
Steinmetzstraße 1–3, 93049 Regensburg,
sebastian.kerzel@barmherzige-regensburg.de

Ressortschriftleitung:

Dr. med. Peter J. Fischer, 73525 Schwäbisch Gmünd
(Elternratgeber); Dr. med. Thomas Lob-Corzilius,
Wielandstr. 15, 49078 Osnabrück (Umweltmedizin);
Prof. Dr. med. Volker Wahn, Charité Campus Virchow,
Klinik m. S. Pädiatrische Pneumologie und Immu-
nologie, 13353 Berlin (Aktuelle Immunologie);
Anna Wiemers, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Katholisches Klinikum Bochum, Standort St. Josef-
Hospital, 44791 Bochum (Pädiatrische Pneumologie);
Dr. med. David Wiesenäcker, Kinderarztpraxis
im Lehel, Gemeinschaftspraxis Dr. Schweighart &
Dr. Wiesenäcker, Maximilianstr. 56, 80538 München
(Fragen an den Allergologen)

Bildnachweis:

Titelseite: Andrey Kuzmin | AdobeStock

Anzeigenleitung:

kipconcept gmbh, Luise Schatz.
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 10
vom 1. Oktober 2023

Erscheinungsweise:

Die Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis
erscheint vierteljährlich
jeweils am Beginn des Quartals.

Layout:

kipconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

Liebe Leserinnen und Leser,

den Tag mit einem Frühstück starten, den Kindern eine Pausenbox einpacken, ihre Mittagsspeisung in Kita oder Schule auswählen, das Abendessen gemeinsam einnehmen – all diese Gewohnheiten könnten allein damit begründet sein, dass Essen und Trinken lebensnotwendig sind. Und doch ist es auch viel mehr: Neben sozialen Aspekten des gemeinsamen Essens geht es auch immer darum, Gesundheit zu erhalten und zu fördern.

Gerade im Zusammenhang mit der Entstehung von Allergien sind die Einflüsse der frühen Ernährung ab Postulierung der „Hygiene-Hypothese“ über die letzten Jahrzehnte vielfach untersucht und bestätigt worden. In den vergangenen drei Jahrzehnten standen Aspekte der Allergieprävention im Fokus, aber auch die Bedeutung der Ernährung bei vorhandenen Sensibilisierungen oder manifesten Nahrungsmittelallergien ist zunehmend Gegenstand von Forschung und Beratung in der kinderärztlichen Sprechstunde geworden. Nachdem die Konzepte der strikten Allergenmeidung abgestreift wurden, zielt die Ernährungsberatung nun darauf, möglichst viele „windows of opportunity“ der Toleranzentwicklung offenzuhalten.

Birgit Kalb aus Berlin gibt im Artikel *Baby led weaning oder der Kampf mit dem Brei-
löffel* einen informativen und praxisnahen Überblick zu den Erkenntnissen aus Studien zur Prävention von allergischen Erkrankungen und Neurodermitis durch gezielte Beikosternährung im Säuglingsalter. Der Förderung einer frühen Toleranzentwicklung gegenüber Nahrungsmittelallergien widmet sich auch der Artikel über die „Leitern“. Für diese Ernährungstherapie gibt es derzeit Enthusiasmus, aber auch reichlich Bedenken zur Sicherheit. Nora Knappe aus Dresden und Lars

Lange aus Bonn machen im Artikel *Food ladders konkret* den mutigen Aufschlag, Kriterien für eine sichere Initiierung von Hühnerei- und/oder Kuhmilch-Leitern bei allergischen Kindern zu formulieren.

Ernährung ist stets auch ein Spiegel der Gesellschaft; es werden u. a. zunehmend Aspekte veränderter Lebensmittelproduktion und des Impacts auf das Klima relevant. Lara Meixner aus Berlin berichtet in ihrem spannenden Beitrag *Novel Food bringt neue Allergene*, welche Insekten-spezies aktuell in der EU als Novel Food zugelassen wurden und welche allergologischen Fragen dadurch entstehen können. Schon immer – und aktuell besonders ausgeprägt – unterlagen Gedanken zu einer „guten“ Ernährung auch ideologischen oder religiösen Überzeugungen. Wissenschaftliche Fakten waren hierbei nicht unbedingt die Grundlage. Martin Claßen aus Bremen untersucht verschiedene *Mythen zum Grundnahrungsmittel Kuhmilch* auf ihre Stichhaltigkeit in Form von Fakten und berücksichtigt hierbei auch vegane Drinks als vermeintliche Alternative.

Im Journal Club werden die Ergebnisse der Phase-3-Studie zur Epikutanen AIT bei Kleinkindern mit Erdnussallergie zusammengefasst und kommentiert. David Wiesenäcker und Maike Pincus beantworten Fragen aus der Sprechstunde zur Einordnung von Symptomen nach Avocadogenuß und dem Risiko einer Haustierhaltung eines Kindes bei bestehender Allergie der Mutter. Im Pneumologischen Fall hat das Dresdner Bronchoskopie-Team eine rezidierte ösophagotracheale Fistel zu schließen und wählt hierfür eine minimal-invasive Therapieoption. Angelehnt an die griechische Mythologie sind die Namen der mono-

genen Defekte Ikaros, Helios und Aiolos, die in der Serie Immundefekte beschrieben werden. Für die Umweltmedizin stellt der Autor zwei Publikationen zum Effekt städtischer Umweltzonen auf kindliches Asthma sowie zu Schadstoffemissionen in der Nähe von Großflughäfen vor. Die Lektüre stößt zum Nachdenken auch über eigenes Mobilitätsverhalten an. Und nicht zuletzt werden Sie den aktualisierten dritten Teil des Elternratgebers „Wie inhaliere ich richtig?“ finden.

Wir hoffen, Sie mit den diversen, hochwertigen Beiträgen im vorliegenden Heft wie mit einem gut abgestimmten Menü begeistern zu können, und wünschen viel Freude bei der Lektüre!

Katja Nemat, Kristina Stamos und
Sebastian Kerzel

Dr. med. Katja Nemat



Kinderzentrum
Dresden-Friedrichstadt
Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie
katja.nemat@kid-dresden.de

Kristina Stamos



Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
Dresden

kristina.stamos@ukdd.de

Prof. Dr. med. Sebastian Kerzel



Klinik für
Pädiatrische Pneumologie
und Allergologie,
Uni-Kinderklinik Regensburg
am
KUNO-Standort St. Hedwig

sebastian.kerzel@barmherzige-regensburg.de

Inhalt

TOPICS

■ Baby led weaning oder der Kampf mit dem Breilöffel 6

Birgit Kalb, Berlin

Dieser Artikel stellt Ergebnisse aus Präventionsstudien und Empfehlungen aus der aktuell geltenden S3-Leitlinie Allergieprävention bezüglich der Beikosternährung im frühen Säuglingsalter unter Berücksichtigung der praktischen Umsetzung dar. Denn frühzeitige Prävention in Bezug auf Nahrungsmittelallergien ist gerade vor dem Hintergrund entscheidend, dass kausale Behandlungsoptionen nach wie vor sehr begrenzt sind.

■ Food ladders konkret 11

Nora Knappe, Dresden, und Lars Lange, Bonn

Bei der Therapie von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter ist das Prinzip der strikten Meidung zunehmend verlassen und durch aktive Therapien ersetzt worden, z. B. die Nahrungsmittel-Leitern. Dieser Artikel beschäftigt sich mit der Frage, für welche Kinder diese Form der Therapie geeignet ist, und stellt Kriterien für den Beginn einer ambulanten Hühnerei- oder Kuhmilch-Leiter bei IgE-vermittelter Allergie dar. Ziel ist es, eine Toleranz sicher aufzubauen.

■ Novel Food bringt neue Allergene 17

Lara Meixner, Berlin

In der EU sind vier Insektenpezies als Novel Food zugelassen. Auch in Deutschland sind die ersten essbaren Insekten als Lebensmittel erhältlich. Neben unzerkleinerten erkennbaren Insekten gibt es auch verarbeitete Lebensmittel mit gemahlenen Insekten, z. B. Mehlwürmer in Nudeln oder in Snackriegeln. Die Rolle von Insekten als potenziell neues Nahrungsmittelallergen wird zurzeit diskutiert und soll in diesem Artikel näher beleuchtet werden.

■ Milchmythen – und die Evidenz dahinter 22

Martin Claßen, Bremen

Eines der intensiv diskutierten gesundheitlichen Themen in den sozialen Medien ist die gesunde Ernährung. Zum Teil werden dabei wissenschaftlich nicht fundierte Empfehlungen gegeben. Im Zuge dieses Trends hat sich das Image von Kuhmilch in den letzten Jahren zunehmend verschlechtert. In diesem Artikel sollen Mythen zur Milch auf ihre wissenschaftliche Stichhaltigkeit hin geprüft werden.

WEITERE THEMEN

■ Journal Club

Erdnussallergie: Epikutane AIT bei Kleinkindern 28
Susanne Meinrenken, Bremen, und Lars Lange, Bonn

■ Frage an den Allergologen

Erbrechen nach Avocado – kann es eine Allergie sein? 30
David Wiesenäcker, München

■ Serie Quart

Allergie bei der Mutter – Haustier für das Kind? 32
Maïke Pincus, Berlin

■ Der Pneumologische Fall

Bronchoskopie bei ösophagotrachealem Fistelrezidiv 34
Nadine Friedrich, Kristina Stamos, Christoph Meissner, Katrin Weber, Katja Nemat und Christian Vogelberg, Dresden

■ Serie Neue Immundefekte (42)

Defekte bei Ikaros, Helios und Aiolos 37
Volker Wahn, Berlin

■ Umweltmedizin

Neues zu Luftschadstoffen und Kindergesundheit 44
Thomas Lob-Corzilius, Osnabrück

■ Elternratgeber (Teil 3/5)

Wie inhaliere ich richtig? 48
Thomas Spindler, Friedrichshafen am Bodensee, und Robert Jaeschke, Wangen

■ Termine

..... 50

Die hier genannten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, insbesondere Medikamente/Dosierungen, sind nach bestem Wissen erfolgt. Dennoch liegt die Verantwortung der korrekten Behandlung bei der Anwenderin bzw. dem Anwender; hier wird unsererseits keine Haftung übernommen.

Die Fragen und Antworten aus der „Serie Quartheft: Fragen an den Allergologen“ stammen mit frdl. Genehmigung aus den „Quartheften“ der Firma Allergopharma GmbH & Co. KG, Reinbek.

TOPIC

Baby led weaning oder der Kampf mit dem Breilöffel

Was zeigen die Studien zur Allergieprävention und wie lassen sich die aktuell geltenden Leitlinien umsetzen?

Birgit Kalb, Berlin

Kausale Behandlungsoptionen für Nahrungsmittelallergien sind nach wie vor sehr begrenzt. Daher besteht das Management weiterhin darin, die entsprechenden Nahrungsmittel zu meiden und Notfallmedikamente stets mit sich zu führen.

Umso entscheidender ist es, frühzeitig Prävention zu betreiben. Dieser Artikel stellt Ergebnisse aus Präventionsstudien und Empfehlungen aus der aktuell geltenden S3-Leitlinie Allergieprävention bezüglich der Beikosternährung im frühen Säuglingsalter unter Berücksichtigung der praktischen Umsetzung dar.

Prävention: Aktuelle Empfehlungen

In der aktuell geltenden S3-Leitlinie Allergieprävention nehmen die Ernährungsempfehlungen für Säuglinge in den ersten Lebensmonaten einen bedeutenden Stellenwert ein. Bezüglich des Zeitpunkts wird in Deutschland empfohlen, in Abhängigkeit von der Bereitschaft des Säuglings, frühestens ab Beginn des fünften und spätestens ab Beginn des siebten Lebensmonats mit der Gabe von Beikost zu beginnen. Für eine spätere Beikosteinführung konnte kein präventiver Effekt bzgl. der Entwicklung von allergischen Erkrankungen gezeigt werden [6]. Dabei scheint eine vielfältige Ernährung einen positiven Einfluss auf die Prävention von atopischen Erkrankungen zu haben [9]. In einem Positionspapier der europäischen Fachgesellschaft, der *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), wird daher ebenfalls empfohlen, „Säuglingen mit jeglichem Risiko für eine allergische Erkrankung eine vielfältige Ernährung anzubieten, da es keine Evidenz für Schaden, aber einige Hinweise auf einen Nutzen für die Verhinderung bestimmter allergischer Erkrankungen gibt“ [16].

Frühe Einführung von potenten Nahrungsmittelallergenen

In der nationalen S3-Leitlinie wird dabei explizit erwähnt, dass eine diätetische Restriktion durch Meidung potenter

Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr nicht erfolgen soll, da es keine Belege für einen präventiven Effekt gibt [7]. Vielmehr gibt es Hinweise dafür, dass eine frühe Einführung potenter Nahrungsmittelallergene eine Toleranzentwicklung begünstigen könnte.



In der *Enquiring-About-Tolerance(EAT)*-Studie aus UK untersuchten Perkin et al., ob die frühe und sequenzielle Gabe allergener Nahrungsmittel bei Säuglingen aus der Allgemeinbevölkerung das Risiko für die Entwicklung einer Allergie gegenüber den entsprechenden Nahrungsmitteln zu vermindern vermag [12]. Dabei wurden 1303 ausschließlich gestillte Säuglinge im Alter von 3 Monaten in zwei Gruppen randomisiert:

- eine Gruppe mit früher Einführung von sechs allergenen Nahrungsmitteln (Erdnuss, gekochtes Hühnerei, Kuhmilch, Sesam, Dorsch und Weizen) und
- eine Gruppe mit Standardeinführung gemäß den zu diesem Zeitpunkt geltenden nationalen Empfehlungen (ausschließliches Stillen bis zum Alter von etwa 6 Monaten).

Als primärer Endpunkt wurde eine Nahrungsmittelallergie gegen eines oder mehrere der sechs Interventionsnahrungsmittel im Alter von 1–3 Jahren definiert. In der Intention-to-treat-Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen: 7,1 % der Studienteilnehmenden in der Standardeinführungsgruppe entwickelten eine Nahrungsmittelallergie gegenüber 5,6 % der Teilnehmenden in der Früheinführungsgruppe. In der Per-protocol-Analyse war die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien in der Gruppe mit frühzeitiger Einführung allerdings signifikant niedriger als in der Gruppe mit Standardeinführung (2,4 % versus 7,3 %, $p = 0,01$). Bezogen auf die einzelnen Interventionsallergene konnte dieser Effekt ebenso für die Prävalenz der Erdnussallergie (0 % versus 2,5 %, $p = 0,003$) und der Hühnereiallergie (1,4 % versus 5,5 %, $p = 0,009$) gezeigt werden.

Ein bedeutender Grund für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus der Per-protocol- und der Intention-to-treat-Ana-

lyse könnte sein, dass die Mehrheit der teilnehmenden Eltern in der Gruppe der Früheinführung diese aufgrund des komplexen Procederes nicht konsequent protokollkonform umgesetzt hat [12].

In einer weiteren Studie zur Früheinführung, der skandinavischen Studie *Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children* (PreventADALL), die 2397 Kinder aus der Allgemeinbevölkerung einschloss, wurde ebenfalls die frühe Einführung multipler allergener Nahrungsmittel (neben einer präventiven Hautbehandlung mit Emollientien) untersucht [13]. Dabei wurden die Kinder in vier Studienarme randomisiert:

- Gruppe Früheinführung: Säuglinge ab dem Alter von 3 Monaten erhielten Erdnussbutter, Hühnerei (in Form von Rührei), Milch und Weizen;
- Gruppe Hautbehandlung: Ölbäder und Gesichtsscreme wurden im Alter von 2 Wochen bis 9 Monaten verwendet;
- Gruppe Kombination beider Interventionen (frühe Allergeneinführung und Hautbehandlung) und
- Gruppe ohne Intervention: In dieser Kontrollgruppe wurden die Eltern allerdings beraten, die national geltenden Empfehlungen umzusetzen (ausschließliches Stillen bis zum Alter von etwa 6 Monaten).

Im Alter von 36 Monaten wurde dann als primärer Endpunkt eine Nahrungsmittelallergie gegenüber einem der Interventionsallergene erfasst; hier war die Prävalenz für eine Nahrungsmittelallergie in der Gruppe mit Nahrungsmittelintervention niedriger als in der Gruppe ohne frühe Einführung. Bemerkenswert war dabei vor allem das verminderte Risiko für die Entwicklung einer Erdnussallergie in der Interventionsgruppe (Prävalenz der Erdnussallergie: 0,7 % versus 2,0 % in der Kontrollgruppe). Bei den Kindern, die

protokolladhärent Erdnussbutter erhalten hatten, betrug die Prävalenz der Erdnussallergie nach erfolgter Intervention sogar nur 0,5 % [13].

Somit ist für eine erfolgreiche Prävention entscheidend, dass die Einführung allergener Nahrungsmittel konsequent und regelmäßig umgesetzt wird. Hierfür ist es wichtig, pragmatische Lösungen zu finden, die gut in den Lebensalltag der Familien integriert werden können, damit diese mittel- und langfristig angewandt und somit den gewünschten Effekt erzielen können. Eine Unterbrechung des regelmäßigen Verzehrs könnte hingegen, insbesondere bei Risikokindern mit bereits bestehenden Sensibilisierungen, kontraproduktive Auswirkungen haben.

Frühe Einführung von Hühnerei

Basierend auf den Empfehlungen aus der EAACI-Leitlinie zur Prävention von Nahrungsmittelallergien wird in der S3-Leitlinie zur Allergieprävention ebenfalls die Einführung von ausreichend erhitztem Hühnerei (z. B. hartgekochtem Hühnerei) empfohlen [7]. Diese Empfehlung gilt für alle Säuglinge unabhängig davon, ob sie ein erhöhtes Risiko für eine Hühnereiallergie haben, und bezieht sich explizit auf durcherhitztes (aber nicht rohes) Hühnerei, das nach erfolgter Einführung regelmäßig gegeben werden sollte.

Maßgeblich für diese Empfehlungen sind u. a. die Ergebnisse der japanischen PETIT-Studie. Hier wurde in einem randomisierten plazebokontrollierten Ansatz erhitztes Hühnerei bei Risikokindern mit atopischer Dermatitis im Alter von 4–5 Monaten eingeführt und bis zum Ende des ersten Lebensjahrs im Vergleich zu einer Kontrollgruppe kontinuierlich



© Wissmann Design | Adobe Stock

allerdings nach Studieneinschluss von 86 Säuglingen vorzeitig beendet. Nach 12 Monaten gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, aber eine Tendenz: Bei 33 % der Kinder aus der Verumgruppe versus 51 % aus der Kontrollgruppe lag eine IgE-vermittelte Hühnereiallergie vor ($p = 0,11$) [10]. Ähnliche Trends ohne statistischen Unterschied zwischen frühzeitiger Einführung und Vermeidung wurden ebenfalls von Palmer et al. bei Säuglingen mit erhöhtem familiärem Risiko dargestellt [11]. Auch in der Hühnereiallergie-Präventionsstudie HEAP wurde die frühzeitige Einführung von pasteurisiertem Hühnerei plazebokontrolliert in der Allgemeinbevölkerung untersucht. Kinder in der Verumgruppe erhielten ebenfalls ab dem 4.–6. Lebensmonat dreimal pro Woche 2,5 g Hühnereiprotein in Reispulver, wobei sich sogar ein entgegengesetzter Trend zeigte: 2,1 % der Gruppe mit frühzeitiger Einführung von pasteurisiertem Hühnerei gegenüber 0,6 % in der Placebogruppe entwickelten eine Hühnereiallergie [1].

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der bisherigen Präventionsstudien zur Hühnereiallergie darauf hin, dass die frühe Einführung insbesondere von großen Mengen an „rohem“ (pasteurisiertem) Hühnerei ein beträchtliches Risiko für allergische Reaktionen vom Soforttyp birgt und ein Nutzen im Sinne eines präventiven Effekts nicht klar gezeigt werden konnte. Die frühe Einführung von hocherhitztem Hühnerei hat sich hingegen als sichere, gut verträgliche und effektive Möglichkeit zur Prävention der Hühnereiallergie erwiesen.

Praktische Umsetzung

Mit Beginn der Beikosteinführung zwischen dem 5. und 7. Lebensmonat wird auch die Einführung von hartgekochtem oder verbackenem Hühnerei empfohlen.

Nach der Einführung ist es zudem wichtig, Hühnerei weiterhin regelmäßig zu verabreichen. Dabei kann das hartgekochte Hühnerei beispielsweise zerkleinert bzw. püriert werden und dem Gemüse-Kartoffel-(Fleisch-)Brei oder einer vegetarischen Mittagsbreivariante zugegeben werden. Es empfiehlt sich, mit geringen Mengen zu beginnen und langsam zu steigern. Sollte eher feste Kost, im Sinne des „Baby led weaning-Ansatzes“ präferiert werden, kann die Einführung bzw. die weitere Gabe auch mit hühnereihaltigem Gebäck erfolgen. Dazu eignen sich beispielsweise mit Fruchtmus gesüßte Kekse, eihaltiges Brot/Brötchengebäck sowie Muffins und Kuchen. Bei der Zubereitung ist insbesondere auf eine lange Backzeit bei hohen Temperaturen zu achten, um ein ausreichend durchgebackenes Ergebnis zu erzielen. Auf die Gabe von rohen oder halbgaren Formen (wie z. B. Rührei, Spiegelei, weich gekochtes Hühnerei, Schaumküsse, Makronen) sollte hingegen bei der Einführung verzichtet werden.

Frühe Einführung von Erdnuss

In der EAACI-Leitlinie zur Prävention von Nahrungsmittelallergien wird eine gezielte Früheinführung von Erdnüssen/ Erdnussprodukten für Länder mit einer hohen Prävalenz der Erdnussallergie empfohlen [6]. Im internationalen Vergleich ist Deutschland allerdings nicht als Land mit einer hohen Prävalenz der Erdnussallergie einzuordnen. Daher wird gemäß der aktuell geltenden S3-Leitlinie zur Allergieprävention empfohlen, dass nur bei Säuglingen mit einer atopischen Dermatitis in Familien, die regelmäßig Erdnuss zu sich nehmen, eine gezielte Einführung von Erdnussprodukten erwogen werden kann, da bei diesen Kindern ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Erdnussallergie

gegeben. Im Vergleich zu anderen bis dato durchgeführten Studien zur Prävention der Hühnereiallergie wurden sehr geringe Mengen an erhitztem Hühnerei verwendet (max. 125 mg Hühnereiprotein/Tag). Dabei konnte im Alter von 12 Monaten ein deutlicher Unterschied zwischen der Verum- (8 %) und der Placebogruppe (38 %) bzgl. der Entwicklung einer Hühnereiallergie festgestellt werden [8].

In anderen Hühnereiallergie-Präventionsstudien wurde hingegen pasteurisiertes Hühnerei für die Intervention verwendet. So adressierte die STAR-Studie in Australien Risikokinder mit atopischer Dermatitis, wobei die Intervention in der Verumgruppe ab dem Alter von 4–6 Monaten beträchtliche Mengen an „rohem“ (pasteurisiertem) Hühnereipulver (900 mg Hühnereiprotein täglich) beinhalten, während die Kinder in der Placebo-Gruppe ein hühnereifreies Interventionsprodukt verzehrten. Aufgrund der insgesamt erheblichen Anzahl an allergischen Reaktionen wurde die Studie



vorliegt. Vor der Einführung im häuslichen Umfeld soll bei Säuglingen mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis allerdings das Vorliegen einer Erdnussallergie ausgeschlossen werden [7].

Die *Learning-Early-About-Peanut(LEAP)*-Studie, die im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde, hat bezüglich der Früheinführung von Erdnuss zu einem regelrechten Paradigmenwechsel geführt [4]. Hierbei wurden Säuglinge im Alter von 4–11 Monaten, bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Erdnussallergie bestand (schweres Ekzem und/oder Hühnereiallergie), in zwei Studienarme randomisiert:

- einen Studienarm, in dem mindestens dreimal wöchentlich Erdnüsse (6 g Erdnussprotein/Woche) verzehrt wurde und
- einen Studienarm, in dem Erdnuss strikt vermieden wurde.

Kinder, die aufgrund eines positiven Hautpricktests (Quaddelgröße > 4 mm gegenüber Erdnussextrakt) ein erhöhtes Risiko für eine Erdnussallergie hatten, waren allerdings von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten einer Erdnussallergie im Alter von 5 Jahren festgelegt. Dabei ließ sich in dieser Population durch

den frühen und kontinuierlichen Verzehr von Erdnussprodukten das Risiko für eine Erdnussallergie um 80 % reduzieren [4]. Darüber hinaus konnte im kürzlich veröffentlichten Follow-Up der LEAP-Studienteilnehmenden gezeigt werden, dass durch diese frühe Intervention eine dauerhafte Toleranz gegenüber Erdnüssen bis ins Jugendalter, unabhängig vom späteren Erdnussverzehr, und somit eine langfristige Prävention erzielt werden konnte [3].

Allerdings gibt es Länder, wie z. B. Singapur, in denen eine niedrigere Prävalenz der Erdnussallergie besteht und zugleich Erdnüsse nicht im ersten Lebensjahr verzehrt werden [14]. Insofern ist es unklar, inwiefern die Erkenntnisse aus der LEAP-Studie auf andere Länder übertragen werden können, in denen Erdnüsse weniger häufig verzehrt werden und die per se eine niedrigere Erdnussallergieprävalenz aufweisen. Das spiegelt sich auch in den amerikanischen Leitlinien wider, die kritisch darstellen, dass in Ländern, in denen Erdnussprodukte von

Übersicht: Empfehlungen zur Beikost und Übergang zur Familienernährung nach der S3-Leitlinie Allergieprävention (AWMF Registernummer 061-016) [7]

- Abhängig von der Bereitschaft des Säuglings sollte mit der Fütterung von Beikost frühestens ab Beginn des fünften und spätestens ab Beginn des siebten Lebensmonats begonnen werden. (B*)
- Für einen präventiven Effekt einer diätetischen Restriktion durch Meidung potenter Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr gibt es keine Belege. Sie soll deshalb nicht erfolgen. (A*)
- Zur Prävention der Hühnereiallergie sollte durcherhitztes (z. B. verbackenes oder hartgekochtes), aber nicht „rohes“ Hühnerei (auch kein Rührei) mit der Beikost eingeführt und regelmäßig gegeben werden. (B*)
- Zur Prävention der Erdnussallergie kann bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis in Familien mit regelmäßigem Erdnusskonsum im Zuge der Beikost-Einführung erwogen werden, Erdnussprodukte in altersgerechter Form (z.B. Erdnussbutter) einzuführen und regelmäßig weiter zu geben. (C*)
Insbesondere bei Säuglingen mit moderater bis schwerer AD soll zunächst eine Erdnussallergie ausgeschlossen werden. (A*)

* Empfehlungsgraduierung: A starke Empfehlung, B Empfehlung, C Empfehlung offen

Erwachsenen nicht in großem Umfang verzehrt werden, eine frühe Einführung von Erdnüssen zu einer Zunahme der Sensibilisierungsrate und der Prävalenz von Erdnussallergien führen könnte [15]. Insofern sollten entsprechende Empfehlungen stets auch im Kontext kultureller und landesspezifischer Ernährungsgeohnheiten und Gepflogenheiten, sowie der individuellen familiären Ernährungssituation reflektiert werden.

Praktische Umsetzung

Da in Deutschland gemäß der aktuellen S3-Allergiepräventionsleitlinie eine frühe Einführung nur bei Kindern mit atopischer Dermatitis und in Familien mit regelmäßigem Erdnusskonsum erwogen werden kann [7], sollte diese Entscheidung in Absprache mit der Kinderärztin oder dem Kinderarzt erfolgen. Das gilt insbesondere deshalb, da bei moderater bis schwerer atopischer Dermatitis zunächst eine Erdnussallergie ausgeschlossen werden soll [7]. Erdnüsse zählen zu den häufigsten Ursachen für Aspirationseignisse im frühen Kindesalter [5] und sollten daher zur frühen Einführung in altersgerechter Form angeboten werden. In Deutschland sind Erdnüsse und Erdnussprodukte zu meist in gerösteter Form erhältlich. Insofern eignen sich Erdnussmuse, wobei kommerziell erhältliche Produkte Zucker, Salz und weitere Fette enthalten können. Somit empfiehlt es sich bei der Auswahl der Produkte auf eine Zusammensetzung zu achten, die einer kindgerechten Ernährung entspricht. Darüber hinaus ist es wichtig, dass es sich um eine reine Erdnusszubereitung handelt, wobei auch mögliche Kontaminationen mit anderen Nahrungsmittelallergenen, insbesondere bei polyvalent sensibilisierten Kindern, Berücksichtigung finden müssen. Alternativ können Erdnüsse auch selbst fein vermahlen und das resultierende Erdnussmus dem Gemüse(Fleisch)-Brei oder einer Frühstücksmahlzeit aus Getreide

zugegeben werden. Älteren Kindern kann auch ein dünn mit Erdnussmus bestrichenes Stück weiches Brot/Gebäck angeboten werden.

Konkrete Empfehlungen zu Mengen und Häufigkeit existieren von der *British Society of Allergy and Clinical Immunology* (BSACI), denen zufolge 2 Teelöffel an Erdnussbutter pro Woche als Zieldosis angesehen werden [2]. Diese Empfehlungen sind in Anlehnung an die Ergebnisse aus der LEAP- und der EAT-Studie entwickelt worden, müssen allerdings im Kontext nationaler Besonderheiten bzgl. Ernäh-

rungsgepflogenheiten und der Prävalenz der Erdnussallergie interpretiert werden. In jedem Fall ist nach erfolgter Einführung auf einen regelmäßigen Verzehr zu achten.

Dr. med. Birgit Kalb

Charité-Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
birgit.kalb@charite.de

Interessenkonflikt: Birgit Kalb ist Mitglied eines Global advisory board für Viatris und hat Vortragshonorare von Viatris erhalten.

Literatur:

- 1 Bellach J, Schwarz V, Ahrens B et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(5): 1591-1599.e2
- 2 British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI). Preventing food allergy in your baby: A summary for parents. Mai 2018. Verfügbar unter: https://www.bsaci.org/wp-content/uploads/2020/02/pdf_Infant-feeding-and-allergy-prevention-PARENTS-FINAL-booklet.pdf; Stand 23. Juni 2024
- 3 Du Toit G, Huffaker MF, Radulovic S et al.; Immune Tolerance Network LEAP-Trio Trial Team. Follow-up to Adolescence after Early Peanut Introduction for Allergy Prevention. *NEJM Evid.* 2024; 3(6): EVIDoa2300311
- 4 Du Toit G, Roberts G, Sayre PH et al.; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015 Feb 26;372(9):803-13. Erratum in: *N Engl J Med* 2016; 375(4): 398
- 5 Eich C, Nicolai T, Hammer J et al. Interdisziplinäre Versorgung von Kindern nach Fremdkörper aspiration und Fremdkörperingestion. *Laryngorhinootologie.* 2016; 95(5): 321-31.
- 6 Halken S, Muraro A, de Silva D et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(5): 843-858
- 7 Kopp MV, Muche-Borowski C, Abou-Dakn M et al. S3 guideline Allergy Prevention. *Allergol Select* 2022; 6: 61-97
- 8 Natsume O, Kabashima S, Nakazato J et al.; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10066): 276-286
- 9 Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(4): 1084-91
- 10 Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2): 387-92.e1.
- 11 Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(5): 1600-1607.e2
- 12 Perkin MR, Logan K, Tseng A et al.; EAT Study Team. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med* 2016; 374(18): 1733-43.
- 13 Skjerven HO, Lie A, Vettukattil R et al. Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet* 2022; 399(10344): 2398-2411
- 14 Tham EH, Lee B-W, Chan YH et al. Low Food Allergy Prevalence Despite Delayed Introduction of Allergenic Foods-Data from the GUSTO Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 466-475
- 15 Togias A, Cooper SF, Acebal ML et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 29-44
- 16 Venter C, Greenhawt M, Meyer RW et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy* 2020; 75(3): 497-523

TOPIC

Food ladders konkret

Wie lässt sich Toleranz sicher aufbauen?

Nora Knappe, Dresden, und Lars Lange, Bonn

Bei der Therapie von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter ist das Prinzip der strikten Meidung zunehmend verlassen und durch aktive Therapien ersetzt worden. Eine dieser aktiven Therapien stellen Food ladders, oder Nahrungsmittel-Leitern, dar. Dieser Artikel beschäftigt sich mit der Frage, für welche Kinder diese Form der Therapie geeignet ist, und stellt Kriterien für den Beginn einer ambulanten Hühnerei- oder Kuhmilch-Leiter bei IgE-vermittelter Allergie dar.

Food ladder statt Meidung

Kuhmilch und Hühnerei gehören zu den häufigsten Nahrungsmitteln, die bei Kleinkindern Allergien auslösen können. Insgesamt ist in Europa ein Anstieg der durch Nahrungsmittel ausgelösten Anaphylaxien zu beobachten [18]. Nahrungsmittelallergien sind mit zahlreichen medizinischen und psychosozialen Beeinträchtigungen, wie Ernährungs- und Wachstumsstörungen, sowie Beeinträchtigungen der Lebensqualität verbunden – sowohl für die betroffenen Kinder als auch für deren Familien.

In den letzten Jahren wurde die passive, zuwartende Begleitung von Kindern mit Nahrungsmittelallergien zunehmend durch eine aktive Therapie abgelöst. Durch diese wird das Immunsystem stimuliert, um (im Gegensatz zur oralen Immuntherapie) eine komplette Toleranz gegenüber dem Allergen zu erreichen. Es gibt verschiedene Ansätze solcher diätetischen Therapien; einen davon stellen die sogenannten Nahrungsmittel-Leitern dar. Diese wurden ursprünglich in der Therapie von nicht-IgE-vermittelten Allergien (z. B. gastrointestinale Nahrungsmittelallergien, außer FPIES) eingesetzt und haben sich bei dieser Indikation als sicher und wirksam erwiesen. Sie beruhen darauf, dass die Allergenität von

Lebensmittelpoteinen durch verschiedene Arten der Verarbeitung, vor allem das starke Erhitzen, verändert werden kann. Das Nahrungsmittel wird stufenweise in zunehmend weniger verarbeiteten und damit stärker allergenen Formen eingeführt. Dabei ist es variabel, wie lange die Ernährung auf einer Stufe beibehalten wird. Wenn das Lebensmittel über einige Wochen bis Monate vertragen wurde, wechselt man langsam auf die nächste Stufe über. Diese Therapie kann von den Eltern überwacht, aber in enger Absprache mit der betreuenden Allergologin bzw. dem Allergologen oder einer Ernährungsfachkraft zuhause durchgeführt werden. Nahrungsmittel-Leitern haben das Potenzial, die mit der Nahrungsmittelallergie verbundenen Ängste zu lindern und die Lebensqualität von Kindern mit Kuhmilch- oder Hühnereiallergie und deren Familien zu verbessern [6]. Zudem werden nach unserer Erfahrung medizinische Ressourcen geschont.

Gute Sicherheit bei erhitztem Ei

Die Nahrungsmittel-Leitern beruhen auf der Erkenntnis, dass die große Mehrheit der ei- und milchallergischen Kinder stark erhitzte Formen dieser Allergene, wie z. B. Backwaren, verträgt [13, 17]. Durch ein zeitiges Einführen des Lebensmittels

kann eine Toleranzinduktion zudem beschleunigt werden. In den angegebenen Untersuchungen erfolgte eine Toleranzentwicklung im Median um 6 bis 54 Monate eher als in den Kontrollgruppen [8, 11, 14]. Durch das Erhitzen von beispielsweise Hühnerei werden zum einen Konfirmationsepitope zerstört, zum anderen werden durch die gemeinsame Verarbeitung von Hühnerei-Proteinen mit Kohlenhydraten, Weizen und Lipiden die Bioverfügbarkeit und Verdaulichkeit beeinflusst (Matrixeffekt) [3].

Bei einer Untersuchung von De Vlieger et al. wurden Kinder im Alter von über 12 Monaten, die Hühnerei in verbackener Form tolerierten, zufällig einem Kurz- oder Langarmprotokoll zugeordnet. In beiden Protokollen wurde Hühnerei ambulant in fünf Schritten von Kuchen bis zu rohem Ei eingeführt [8]. Die beiden Gruppen unterschieden sich aber durch die Geschwindigkeit der Einführung; in einer Gruppe erfolgte diese über 18 Monate (kurzes Protokoll) und in der anderen Gruppe über 30 Monate (langes Protokoll). Die Hühnerei-Toleranz erreichten mehr Kinder im kurzen Protokoll, dieses war sicher und für die Eltern einfach durchführbar. Nebenbei konnte gezeigt werden, dass die Struktur und somit Allergenität des Hühnerei-Proteins nicht nur von Temperatur und Dauer des Erhitzens abhingen, sondern auch

vom Vorhandensein von Weizen. In dieser Untersuchung zeigten sich insgesamt bei 14 % der Kinder allergische Symptome I. bis II. Grades, die zu einer Verschiebung eines nächsten Schritts führten (die meisten im zweiten Schritt bei der Einführung von hart gekochtem Ei). Nur ein Kind hatte eine Grad-III-Reaktion auf rohes Hühnerei. Grad-IV-Reaktionen oder Zeichen für eine eosinophile Ösophagitis wurden nicht berichtet [8]. Das lange Protokoll hatte also gegenüber dem kurzen keine Vorteile.

Auch die Untersuchung von Thomas et al. zeigte eine gute Sicherheit für die Hühnerei-Leiter [20]. Die Arbeitsgruppe untersuchte retrospektiv 98 Kinder mit einem Alter von durchschnittlich 40 Monaten mit einer leichtgradigen Hühnereiallergie. Im Durchschnitt wurden die Kinder über einen Zeitraum von 15,5 Monaten mit einer Hühnerei-Leiter behandelt. Nur zwei Kinder hatten schwere Reaktionen, wobei nur einmalig Adrenalin benötigt wurde. Diese Familien nahmen die Leiter trotz-

dem wieder auf und erreichten die letzten Stufen erfolgreich [20].

Ein praktisches Beispiel einer Hühnerei-Leiter kommt von einer kanadischen Arbeitsgruppe (Abb. 1) [4].

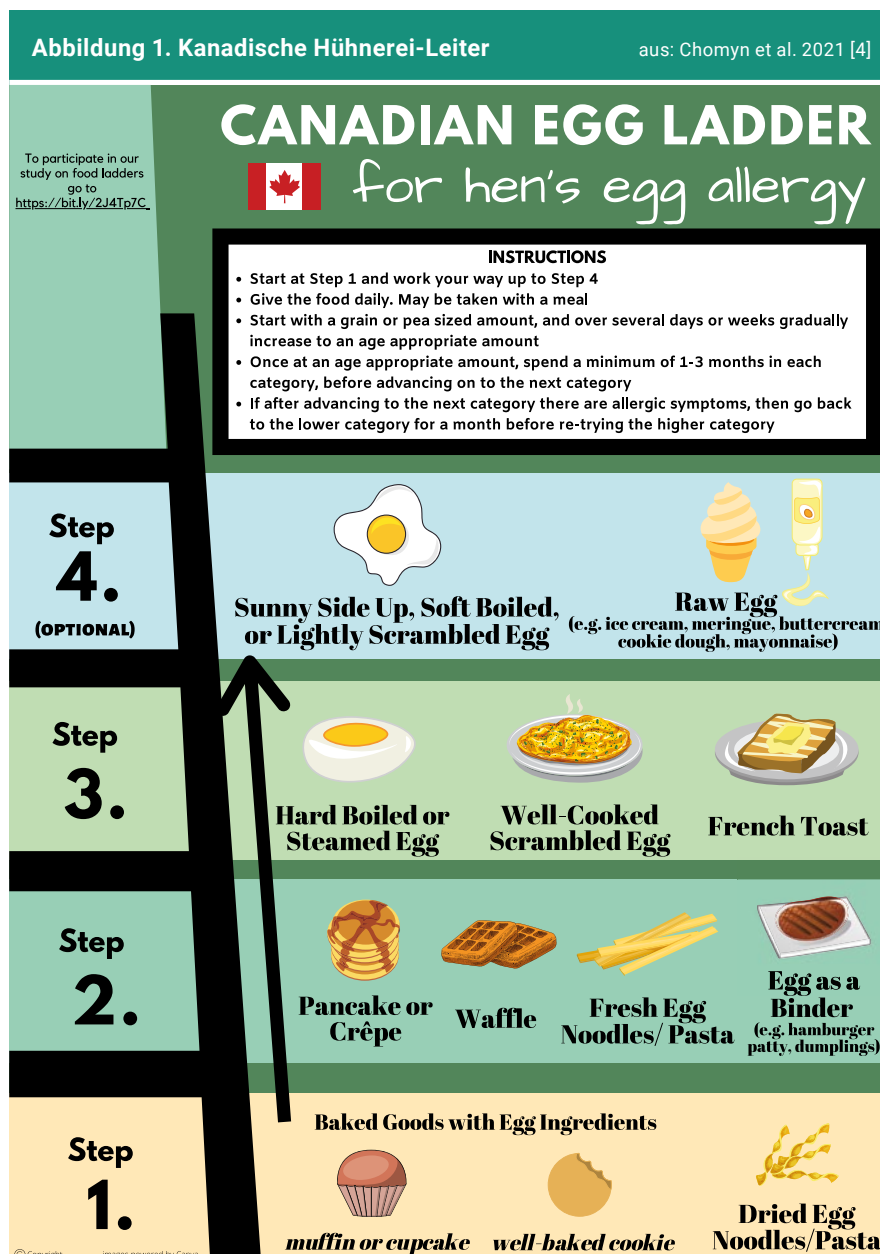
Kuhmilch- und Hühnerei-Leitern getrennt betrachten

Daten aus verschiedenen Ländern, unter anderem die aktuellen Daten des europäischen Anaphylaxieregisters, zeigen, dass Kuhmilch bei der Verwendung in Nahrungsmittel-Leitern häufiger als Hühnerei schwere anaphylaktische Reaktionen hervorruft [9]. Mack et al. haben Fallberichte von Patientinnen und Patienten mit schweren Reaktionen auf eine orale Immuntherapie mit Kuhmilch zusammengetragen [15]. Alle litten zusätzlich an einem Asthma bronchiale. Die Höhe des spezifischen IgE gegen Kuhmilch lag bei diesen Personen, soweit bekannt, bei mindestens 75 kU/l. Ob bei Kindern mit einer Allergie gegenüber verbackenen Milchprodukten schwerere Reaktionen zu erwarten sind, als bei Kindern mit einer Allergie gegen nicht verbackene Milchprodukte, ist nicht geklärt [15]. Auch ein Review über 88 Studien kam zu dem Schluss, dass Kuhmilch prinzipiell einen hohen Anteil an letalen und schwergradigen, nicht-letalen Anaphylaxien verursachen kann, in einigen Regionen sogar mehr als Erdnuss [21].

In einer retrospektiven Untersuchung von Ball et al. begannen 86 Kinder mit einer leicht ausgeprägten Milchallergie (lediglich kutane und/oder gastrointestinale Symptome, keine Reaktion auf Spuren von Backwaren, Hautpricktest < 8 mm, keine rezidivierenden Bronchitiden in der Anamnese) im Alter zwischen 8 und 33 Monaten mit einer Kuhmilch-Leiter mit sehr niedrigem Allergengehalt und langsamer Steigerung [2]. Ungefähr 80 % der

Abbildung 1. Kanadische Hühnerei-Leiter

aus: Chomyn et al. 2021 [4]



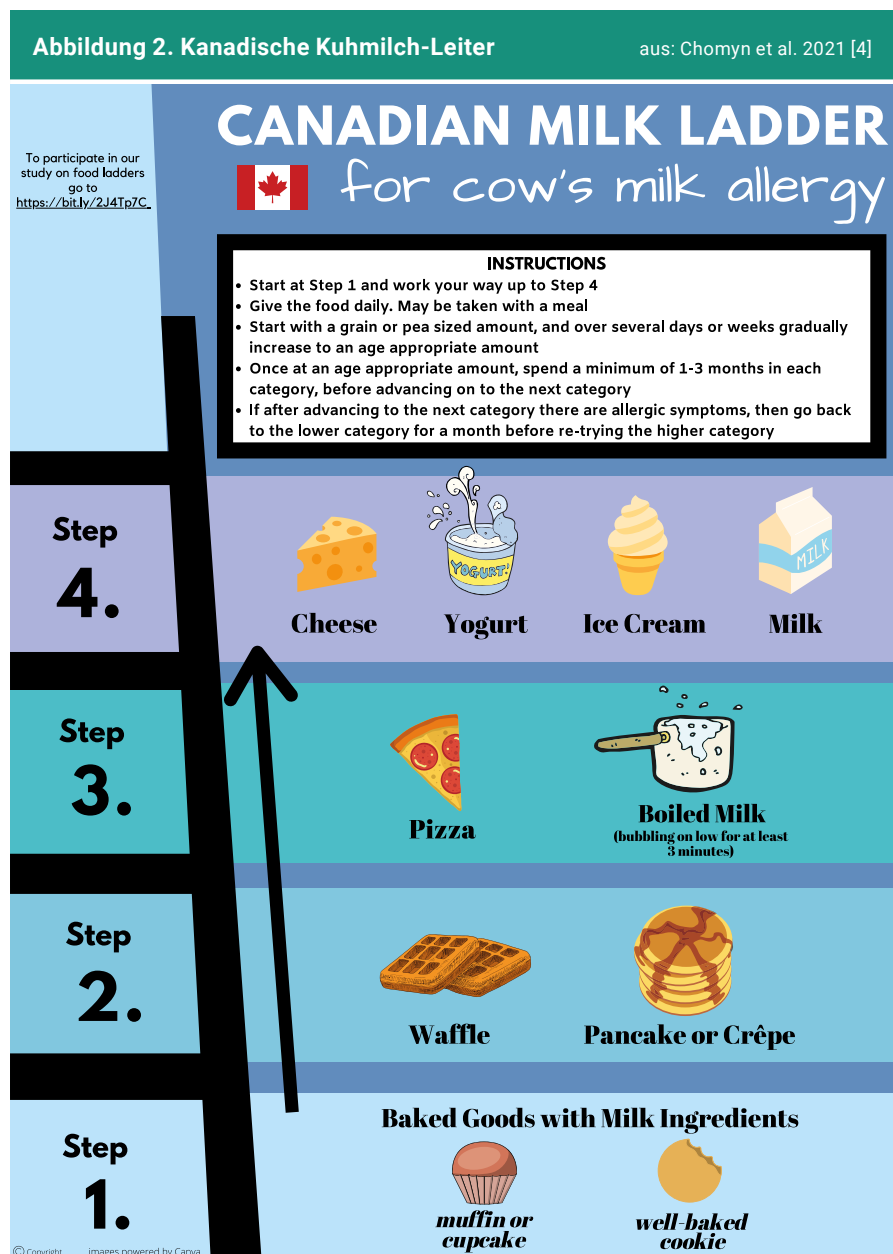
Teilnehmenden erreichten die Spitze der Milch-Leiter. Die Mehrheit (80 %) der Kinder erlitt assoziierte Nebenwirkungen, aber keines entwickelte eine Anaphylaxie oder benötigte einen Adrenalin-Autoinjektor [2].

Zusammenfassend ist bei der Verwendung von Kuhmilch-Leitern aufgrund des Risikos von schweren allergischen Reaktionen eine besonders sorgfältige Auswahl der Patientinnen und Patienten und eine engmaschige Therapieüberwachung notwendig. Ist dies gegeben, bietet auch die Therapie mit Kuhmilch-Leitern eine gute Sicherheit. Beispielhaft möchten wir an dieser Stelle an die kanadische Kuhmilch-Leiter verweisen (Abb. 2) [4].

Für wen ist die Leiter geeignet?

Die Nahrungsmittel-Leitern sollten als eine medizinische Therapie verstanden werden und sind nicht ohne Risiko für durchaus auch schwere allergische Reaktionen.

Laut einem retrospektiven Review aus Irland, für den die Therapien mit Kuhmilch- bzw. Hühnerei-Leitern bei Kindern unter 3 Jahren betrachtet wurden, waren die meisten Nebenwirkungen auf die Leitern leicht ausgeprägte kutane Symptome (Angioödem, Urtikaria, Ekzem). Einige berichteten auch über gastrointestinale Symptome, wie Erbrechen oder Bauchschmerzen. Keines der Kinder benötigte eine medizinische Versorgung neben dem verordneten Notfallset. Innerhalb der gesamten Kohorte erlitten nur 1 % der Kinder während der Behandlung eine Anaphylaxie, unabhängig davon, welches Nahrungsmittel eingeführt wurde und ob zuvor bereits eine anaphylaktische Reaktion stattgefunden hatte. Alle diese Anaphylaxien waren auf eine versehentliche Exposition mit dem Allergen unabhängig



common rights licence: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8340453/>

von der Leiter zurückzuführen. Keines der 458 Kinder hatte eine Anaphylaxie bei einer Steigerung auf der Leiter. Im Vergleich zu Hühnerei-allergischen Patientinnen und Patienten traten bei Milch-allergischen Kindern zu einem höheren Prozentsatz allergische Symptome während der Durchführung der Leiter auf [10].

Alter

Aus Studien zur oralen Immuntherapie wissen wir, dass das Alter von Kindern

keinen Einfluss auf allergische Reaktionen oder Anaphylaxien hat [5]. Im Gegensatz dazu deuten epidemiologische Daten auf eine Zunahme von Anaphylaxien auf Nahrungsmittel bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen hin [21]. Insbesondere in der Altersgruppe der Vorschüler findet sich ein gutes Sicherheitsprofil bei ebenfalls guter Wirksamkeit [z. B. 19, 22]. Zudem zeigen Säuglinge und Kleinkinder im Vergleich zu älteren Kindern weniger respiratorische, kardiale und neurologi-

sche allergische Reaktionen [12]. Daher empfehlen wir, die Leitern eher bei Kindern unter 5 Jahren anzuwenden. Bei allen anderen ist eine genaue Risikoabwägung erforderlich. Zudem präsentieren sich Milch- und Hühnereiallergien insbesondere in den ersten Lebensjahren mit Beginn der Beikost Einführung, sodass in dieser Altersgruppe die meisten Patientinnen und Patienten zu erwarten sind, für die eine Leiter in Frage kommt.

Frühere Reaktionen

Besonders eignet sich eine Leiter für Kinder, die bisher nur leicht ausgeprägte allergische Reaktionen erlebt haben. Hierzu zählen rein kutane (insbesondere rein periorale) Reaktionen, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen. Schwerwiegende Beteiligung des Kreislaufs oder eine Beteiligung der Atemwege sind als Kontraindikation zu werten [4]. Ebenso kritisch ist die Indikation zu prüfen, wenn Kinder bereits auf sehr kleine Mengen (Spuren) des Lebensmittels allergisch reagiert haben. Auch wenn in der Vergangenheit bereits eine Reaktion auf das Allergen in gebackener oder anderer hocherhitzter Form aufgetreten ist, sollte die Indikation zum Beginn der Nahrungsmittel-Leiter kritisch hinterfragt werden und die erste Gabe unter ärztlicher Überwachung erfolgen, z. B. im Rahmen einer Provokation oder als überwachte Einmalgabe.

In einer irischen Studie, in der der Gebrauch von Milch- und Ei-Leitern bei Kindern unter 3 Jahren untersucht wurde, hatten 21 % der Milch-allergischen Kinder und 12 % der Hühnerei-allergischen Kinder bereits zur Diagnosestellung eine Anaphylaxie gehabt. Bei der Mehrzahl dieser Kinder (78 % der Kuhmilch-allergischen Kinder und 85 % der Hühnerei-allergischen Kinder) konnte die entsprechende Leiter dennoch erfolgreich durchgeführt werden. Die Häufigkeit von allergischen Symptomen während der Leiter-Therapie

unterschied sich nicht signifikant von den Kindern ohne Anaphylaxie in der Anamnese. Auch die Dauer, die die Kinder benötigten, bis die Leiter abgeschlossen war, war vergleichbar [10].

Sensibilisierung

Der Grad der Sensibilisierung wird ebenfalls in die Entscheidung zum Beginn mit einer Nahrungsmittel-Leiter einbezogen. Man muss hierbei jedoch einige Aspekte beachten. Die aktuellen Studien zeigen große Unterschiede im prognostischen Wert des spezifischen IgE beim Hühnerei. De Vlieger et al. konnten zeigen, dass die Allergenität von Ovalbumin und Ovomucoid durch die Erwärmungstemperatur und -dauer sowie das Vorhandensein von Weizen verändert wird [8]. Auch die Tatsache, ob z. B. Hühnerei bereits verzehrt wird, hat durch die immunmodulatorische Wirkung des Konsums Einfluss auf die diagnostische Güte der Tests [16].

Eine Untersuchung von Ando et al. zeigte, dass für die Diagnose einer Allergie gegen rohes Hühnerei die Bestimmung des spezifischen IgE für Hühnereiweiß hilfreich ist [1]. Der Grenzwert für eine bestätigte Allergie, basierend auf einer klinischen Spezifität von 95 %, lag bei 7,4 kU/l, und der Grenzwert für den Ausschluss einer Allergie, basierend auf einer klinischen Sensitivität von 95 %, lag bei 0,6 kU/l. Bei einer Allergie gegen erhitztes Eiweiß war Ovomucoid gegenüber den anderen Komponenten überlegen. Der positive Entscheidungspunkt lag bei 10,8 kU/l und der negative Entscheidungspunkt bei 1,2 kU/l [1].

In einer aktuellen Studie aus London wurden Vorhersageparameter für eine allergische Reaktion bei Nahrungsmittelprovokationen mit Kuhmilch und Hühnerei untersucht. Berechnet wurden optimale Cut-off-Werte unter anderem der spezifischen IgE zur Vorhersage allergischer

Reaktionen. Dabei wollte man ein ideales Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität schaffen. Für verbackene Kuhmilch lag dieser optimale Cut-off-Wert bei 3,06 kU/l, für frische Kuhmilch bei 0,3 kU/l, für verbackenes Hühnerei bei 2,81 kU/l und für gekochtes Hühnerei bei 0,94 kU/l [7].

Feste Grenzwerte zur Definition oder Ausschluss einer Allergie wurden noch nicht festgelegt. Die genannten Werte können jedoch als Orientierung bei der Interpretation der Laborergebnisse dienen.

Asthma bronchiale

Ein schweres oder nicht kontrolliertes Asthma bronchiale stellt eine Kontraindikation für eine Nahrungsmittel-Leiter dar. Auch nach einer kürzlich aufgetretenen, schweren Asthmaexazerbation sollte die Einführung von neuen Nahrungsmitteln zunächst unterbleiben. Nach adäquater medikamentöser Einstellung ist die Indikation einer Leiter erneut zu überprüfen [4]. Beim geplanten Beginn einer Kuhmilch-Leiter stellt Asthma bronchiale jedoch ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen dar [15].

Sozioökonomische Faktoren

Eine ambulante Leiter-Therapie erfordert von Eltern, Risiken und potenzielle Nebenwirkungen richtig einzuschätzen und Reaktionen kompetent zu behandeln. Eine regelmäßige Kommunikation zwischen Eltern und der betreuenden Ärztin bzw. dem betreuenden Arzt ist unerlässlich. Das Vorhandensein einer Sprachbarriere oder kognitive Beeinträchtigungen der Eltern schließen eine solche Therapieform aus. Auch muss die Möglichkeit für eine regelmäßige ambulante Verlaufskontrolle (mindestens alle 6 Monate) gegeben sein.

Eine **sorgfältige Auswahl der Patientinnen und Patienten** ist also von entschei-

dender Bedeutung. Wichtig ist, im Sinne des *shared decision making* die Entscheidung individuell für das einzelne Kind gemeinsam mit den Eltern zu treffen (vgl. Tabelle). Dabei ist zu beachten, dass ungeeignete Eigenschaften nicht immer per se als Kontraindikation für den Beginn einer Nahrungsmittel-Leiter zu sehen sind. Es sollte vielmehr eine Gesamtbewertung aller zu prüfenden Aspekte erfolgen.

Einstieg in die Therapie

Die Tabelle fasst die Kriterien zusammen, die bei der Entscheidung zu prüfen sind, ob eine ambulante Einführung von hoch erhitztem Hühnerei oder hoch erhitzter Milch sicher ist. Sollten diesbezüglich Bedenken im Therapeutenteam oder bei den Eltern auftreten, sollte eine ärztlich überwachte orale Provokation dieser Nahrungsmittel angeboten werden.

Wenn die Entscheidung fällt, eine ambulante Einführung von gebackenem Hühnerei oder gebackener Kuhmilch zu beginnen, sollten die Eltern gut verständliches schriftliches Informationsmaterial zur Verfügung gestellt bekommen. Darüber hinaus müssen die Eltern eine adäquate Notfallmedikation mit entsprechendem Plan zuhause haben und in der Anwendung geschult sein. Dabei muss jedoch nicht zwingend ein Adrenalin-Autoinjektor vorgehalten werden. Die Indikation zu dessen Verordnung sollte von der Leiter-Therapie unabhängig getroffen werden.

Fazit

Nahrungsmittel-Leitern sind eine mittlerweile gut erprobte Möglichkeit der Therapie von Nahrungsmittelallergien. Bei einer sorgfältigen Auswahl der Patienten und Patientinnen sind Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie sehr gut.

Tabelle. Eigenschaften der Kinder bzw. Parameter, die eher für bzw. eher gegen die Therapie mit einer Lebensmittel-Leiter sprechen

Parameter	Eher geeignet	Eher ungeeignet
Alter	< 5 Jahre	≥ 5 Jahre
Art der Allergie	Nicht-IgE-vermittelte Allergie außer FPIES	FPIES
Frühere Reaktionen	Leicht ausgeprägte IgE-vermittelte Reaktionen auf Kuhmilch/Hühnerei	Anaphylaktische Reaktion auf kleine Mengen (insbesondere, wenn verbacken), respiratorische und/oder kardiovaskuläre Reaktionen
	Toleranz gegen Backwaren	Reaktion auf Backwaren
Sensibilisierungen	Niedrige/fallende Sensibilisierung (Relation zum Gesamt-IgE beachten)	Hohe/ansteigende Sensibilisierung (Relation zum Gesamt-IgE beachten)
	Allergie gegen rohes Hühnerei: IgE Hühnereiweiß < 7,4 kU(A)/l	Allergie gegen rohes Hühnerei: IgE Hühnereiweiß ≥ 7,4 kU(A)/l
	Allergie gegen Kuhmilch: slgE Kuhmilch < 3,0 kU(A)/l	Allergie gegen Kuhmilch: slgE Kuhmilch ≥ 3,0 kU(A)/l
Asthma bronchiale/ rezidivierende obstruktive Episoden	Kein Asthma/gut kontrolliertes Asthma bronchiale	Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma bronchiale (insbesondere bei geplanter Kuhmilch-Leiter)
Sozioökonomische Faktoren	Kompetente Eltern, gute sprachliche Verständigung	Mangelnde Adhärenz, Sprachbarriere
	Möglichkeit der regelmäßigen Kommunikation, regelmäßige ambulante Verlaufskontrollen	Fehlende Möglichkeit der medizinischen Unterstützung oder Klärung von Rückfragen
		Wunsch der Eltern nach ärztlich überwachter Provokation Angst der Eltern

Dr. med. Nora Knappe

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der TU Dresden
Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendmedizin Dresden
nora.knappe@ukdd.de

Dr. med. Lars Lange

GFO Kliniken Bonn
St. Marien-Hospital Bonn
lars.lange@gfo-kliniken-bonn.de

Interessenkonflikte:

Nora Knappe hat ein Autorenhonorar von Allergopharma erhalten.

Lars Lange ist als Berater tätig für Infectopharm, Sanofi und Nestlé Nutrition Institute, und hat Vortragshonorare der genannten Firmen sowie von Thermofisher Scientific, HAL und Novartis erhalten.

Literatur:

- 1 Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):583-8.
- 2 Ball HB, Luyt D. Home-based cow's milk reintroduction using a milk ladder in children less than 3 years old with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49(6): 911-920.
- 3 Benedé S, López-Expósito I, Molina E, López-Fandiño R. Egg proteins as allergens and the effects of the food matrix and processing. *Food Funct*. 2015; 6(3): 694-713
- 4 Chomyn A, Chan ES, Yeung J et al. Canadian food ladders for dietary advancement in children with IgE-mediated allergy to milk and/or egg. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021; 17(1): 83.
- 5 Chu DK, Wood RA, French S et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*. 2019; 393(10187): 2222-2232. Erratum in: *Lancet*. 2019; 393(10184): 1936.
- 6 d'Art YM, Forristal L, Byrne AM, Fitzsimons J, van Ree R, DunnGalvin A, Hourihane JO. Single low-dose exposure to cow's milk at diagnosis accelerates cow's milk allergic infants' progress on a milk ladder programme. *Allergy*. 2022 Sep;77(9):2760-2769. doi: 10.1111/all.15312. Epub 2022 Apr 22.
- 7 De Boer R, Cartledge N, Lazenby S, Tobias A, Chan S, Fox AT, Santos AF. Specific IgE as the best predictor of the outcome of challenges to baked milk and baked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(4): 1459-1461.e5.
- 8 De Vlieger L, Nuytens L, Matton C et al. Guided Gradual Egg-Tolerance Induction in Hen's Egg Allergic Children Tolerating Baked Egg: A Prospective Randomized Trial. *Front Allergy*. 2022; 3: 886094.
- 9 Dölle-Bierke S, Höfer V, Francuzik W et al. Food-Induced Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11(7): 2069-2079.e7.
- 10 Gallagher A, Cronin C, Heng TA et al. Dietary Advancement Therapy using milk and egg ladders among children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024: S2213-2198(24)00465-3.
- 11 Gotesdyner L, Zeldin Y, Machnes Maayan D et al. A structured graduated protocol with heat denatured eggs in the treatment of egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 824-82.
- 12 Kennedy K, Alfaro MKC, Spergel ZC, Dorris SL, Spergel JM, Capucilli P. Differences in oral food challenge reaction severity based on increasing age in a pediatric population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 127(5): 562-567.e1.
- 13 Leonard SA, Nowak-Węgrzyn AH. Baked Milk and Egg Diets for Milk and Egg Allergy Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016; 36(1): 147-59.
- 14 Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, Nowak-Węgrzyn A. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 6.
- 15 Mack DP, Greenhawt M, Anagnostou A. Are There Hidden Dangers Associated With Milk and Egg Dietary Advancement Therapy? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11(4): 1056-1062.
- 16 Marques-Mejias A, Radulovic S, Foong RX, Bartha I, Krawiec M, Kwok M, Jama Z, Harrison F, Ricci C, Lack G, Du Toit G, Santos AF. Partial Egg Consumption Modifies the Diagnostic Performance of Allergy Tests to Predict Outcome of Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenges to Egg. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12(3): 660-669.e5.
- 17 Nowak-Węgrzyn 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(2): 342-7, 347.e1-2.
- 18 Österlund J, Winberg A, West CE. A 10-year review found increasing incidence trends of emergency egg allergy reactions and food-induced anaphylaxis in children. *Acta Paediatr*. 2019; 108(2): 314-320.
- 19 Solter L, Abrams EM, Carr S et al. Use of an egg ladder for home egg introduction in children with IgE-mediated egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32(7): 1572-1574.
- 20 Thomas L, Belcher J, Phillips R, Preece K, Bhatia R. Use of an egg ladder for home egg introduction in children with IgE-mediated egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Oct;32(7):1572-1574. doi: 10.1111/pai.13541. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34008180.
- 21 Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, Baseggio Conrado A, Deschildre A, Gerdtz J, Halken S, Muraro A, Patel N, Van Ree R, de Silva D, Worm M, Zuberbier T, Roberts G; Global Allergy, Asthma European Network (GA2LEN) Food Allergy Guideline Group. Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*. 2022; 77(9): 2634-2652.
- 22 Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, Keet CA, Kulis M, Orgel KG, Guo R, Steele PH, Virkud YV, Ye P, Wright BL, Wood RA, Burks AW. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(1): 173-181.e8.

Webinare der GPA

Allergologische Fortbildung wo immer Sie wollen

Online-Fortbildungen stellen eine gute Möglichkeit dar, an jedem gewünschten Ort an Seminaren, Vorträgen, Workshops etc. teilzunehmen. Die GPA bietet Webinare zu aktuellen allergologischen Themen und Fragestellungen an.

Weitere Informationen finden Sie auf dem [Veranstaltungsportal](#). Dort können Sie sich auch für die Webinare anmelden.

Webinare der GPA 2024/2025 (Auswahl)

jeweils an einem Mittwoch von 18:00 bis 19:30 Uhr

- **Asthma bronchiale** – November 2024
- **Urtikaria** – Dezember 2024
- **Allergenimmuntherapie 2025** – März 2025
- **Anaphylaxie** – April 2025
- **Asthma bronchiale** – September 2025
- **Allergologische Fälle zur Weihnachtszeit** – Dezember 2025

TOPIC

Novel Food bringt neue Allergene

Insekten-Snacks & Co

Lara Meixner, Berlin

In der EU sind vier verschiedene Insektenarten als Novel Food zugelassen. Auch in Deutschland sind die ersten essbaren Insekten als Lebensmittel erhältlich. Neben unzerkleinerten erkennbaren Insekten gibt es auch verarbeitete Lebensmittel mit gemahlenden Insekten, z. B. Mehlwürmer in Nudeln oder in Snackriegeln. Die Rolle von Insekten als potenziell neues Nahrungsmittelallergen wird zurzeit diskutiert und soll in diesem Artikel näher beleuchtet werden.

Was ist Novel Food?

Lebensmittel dürfen im Rahmen der lebensmittelrechtlichen Bestimmungen im Allgemeinen ohne vorherige Zulassung auf den Markt gebracht werden. Eine Ausnahme bilden hier jedoch sogenannte neuartige Lebensmittel (Novel Food). Ein Lebensmittel gilt gemäß der Novel-Food-Verordnung [9] als neuartig, wenn es nicht vor dem 15. Mai 1997 in nennenswertem Umfang in der Europäischen Union (EU) konsumiert wurde und zu einer der in der Verordnung definierten Kategorien neuartiger Lebensmittel zählt. Hierzu gehören beispielsweise Lebensmittel, die durch ein neues, nicht übliches Verfahren hergestellt wurden oder auch solche, die in EU-Ländern kaum, in Nicht-EU-Ländern aber bereits traditionell verzehrt werden. Bevor ein Novel Food in der EU in den Verkehr gebracht werden darf, muss es zunächst von

der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hinsichtlich gesundheitlicher Aspekte, wie mikrobiologischer und toxikologischer Eigenschaften sowie seiner potenziellen Allergenität, bewertet und anschließend von der Europäischen Kommission zugelassen werden [9].

Essbare Insekten als Novel Food in der EU

Menschen haben bereits seit der frühen Menschheitsgeschichte Insekten verzehrt; diese Praxis war einst weltweit verbreitet [12]. Während essbare Insekten hierzulande heute nicht mehr auf dem täglichen Speiseplan stehen, werden sie in Regionen wie Thailand, China, Mexiko und Teilen Afrikas nach wie vor aufgrund ihrer ernährungsphysiologisch wertvollen Bestandteile (z. B. ihres hohen Proteinanteils) sehr geschätzt und sind ein fester Bestandteil der dortigen Esskultur [12]. Ein Beispiel dafür sind die Larven des Palmrüsslers (*Rhynchophorus ferrugineus*), die in Südghana als Lebensmittel weit verbreitet sind und dort sogar als Delikatesse gelten [12]. Trotz ihres traditionellen Verzehrs in anderen Regionen der Welt werden essbare Insekten in der EU als Novel Food klassifiziert und müssen daher vor ihrer Zulassung von der EFSA auf ihre Lebensmittelsicherheit hin überprüft werden. Hierbei ist es erforderlich, jede

Insektenart in ihrer spezifischen Verarbeitungsform separat zuzulassen [18]. Derzeit dürfen in der EU Produkte aus vier verschiedenen essbaren Insekten auf den Markt gebracht werden [18]:

- die Larven des gelben Mehlkäfers (*Tenebrio molitor*) in gefrorener, getrockneter und pulverisierter Form (Abb. 1),
- die Wanderheuschrecke (*Locusta migratoria*) in gefrorener, getrockneter und pulverisierter Form (Abb. 2),
- die Hausgrille (*Acheta domesticus*) in gefrorener, getrockneter und pulverisierter Form bzw. als teilweise entfettetes Pulver (Abb. 3) und
- der Buffalowurm bzw. Getreideschimmelkäfer (*Alphitobius diaperinus*) in gefrorener, pastenartiger, getrockneter und pulverisierter Form (Abb. 4).

Es ist zudem genau geregelt, welche Lebensmittelkategorien für die Zugabe von Speiseinsekten geeignet sind und bis zu welcher Menge die essbaren Insekten in den jeweiligen Lebensmitteln verwendet werden dürfen. Beispielsweise dürfen Nudeln bis zu 10 % und Fleischanaloga bis zu 50 % Mehlwurm in getrockneter oder pulverisierter Form enthalten [8]. Enthält ein Lebensmittel Speiseinsekten, müssen in der Zutatenliste sowohl der deutsche als auch der lateinische Name des enthaltenen Insekts sowie dessen Darreichungsform oder Beimischung aufgeführt sein [8].

Abbildung 1. Larven des gelben Mehlkäfers (*Tenebrio molitor*)



Welche Produkte sind erhältlich?

Produkte mit Speiseinsekten können entweder ganze, sichtbare oder gemahlene Insekten enthalten. Diese können in Snacks, wie Knabbergebäck oder Riegel, aber auch in Soßen, Vormischungen für Backwaren und Fleischzubereitungen als Fleischersatz für z. B. Wurst, Schnitzel oder Burger Patties verarbeitet sein [8]. Der Geschmack essbarer Insekten wurde im Rahmen eines Verbrauchertests vorwiegend als salzig und süß, ähnlich wie Hähnchenfleisch beschrieben [1]. Bisher gibt es nur eine überschaubare Anzahl kleiner Start-Ups, die essbare Insekten für den deutschen Markt produzieren. Die Preise für diese Produkte sind derzeit noch vergleichsweise hoch, was sich in den kommenden Jahren durch eine wachsende Nachfrage, effizientere Züchtung und industrielle Produktion ändern könnte [5].

Essbare Insekten bieten zahlreiche Chancen

Ökologische Vorteile

Die Aufzucht essbarer Insekten wird als wesentlich klimafreundlicher angesehen als von herkömmlichen Nutztieren. Um 1 kg Protein zu produzieren, beanspruchen Heuschrecken beispielsweise lediglich 15 m² Land, während Rinder 200 m² benötigen [12, 13]. Zudem erfordert die Gewinnung von 1 kg Protein aus Heuschrecken

Abbildung 3. Hausgrille (*Acheta domestica*)



© natrosi Adobe Stock

im Vergleich zu Rindern nur ein Zehntel des Wassers, etwa ein Sechstel der Futtermenge und sie verursacht deutlich weniger Treibhausgasemissionen. Darüber hinaus weisen Insekten einen hohen essbaren Anteil und, bedingt durch ihre hohe Fruchtbarkeit, eine hohe Produktionsrate auf [13].

Ernährungsphysiologische Vorteile

Neben ihren ökologischen Vorteilen enthalten Insekten zudem auch wertvolle Inhaltsstoffe, die zu einer gesunden Ernährung beitragen können. Insekten haben einen hohen Proteinanteil (bis zu ca. 80 % in der Trockenmasse) und enthalten dabei in der Regel alle essenziellen Aminosäuren. Zudem weisen sie mit 2–50 % in der Trockenmasse teilweise recht hohe Anteile an Lipiden auf. Sie beinhalten außerdem Ballaststoffe (Chitin; 2,7 mg – 49,8 mg/kg in der Frischmasse) sowie verschiedene Mineralien [13]. Nicht nur ein hoher Proteingehalt ist ernährungsphysiologisch von Bedeutung, besonders die Qualität des Proteins ist entscheidend. In einer Studie zur Verdaulichkeit von Insektenprotein konnte durch Bestimmung des Digestible Indispensable Amino Acid Score (DIAAS) gezeigt werden, dass besonders Grillen, aber auch der gelbe Mehlwurm (*Tenebrio molitor*) geeignete Proteinquellen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene darstellen können [14]. In einer weiteren Studie wurden die Auswirkungen des Ver-

zehrs von Protein, das aus dem Getreideschimmelfäher (*Alphitobius diaperinus*) gewonnen wurde, im Vergleich zu milchbasiertem Protein im Hinblick auf den Protein- und Aminosäurestoffwechsel sowie die Muskelproteinsyntheseraten bei jungen Männern betrachtet. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte kein Unterschied in der Proteinqualität zwischen dem milchbasierten und dem aus Insekten gewonnenen Protein festgestellt werden [10].

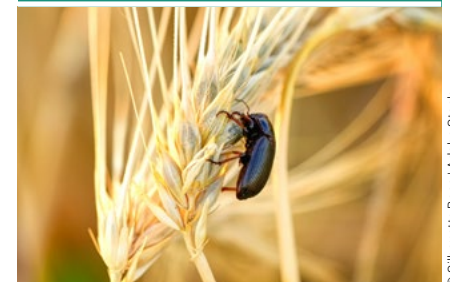
Das Proteinprofil und die Zusammensetzung essbarer Insekten hängt jedoch von einer Vielzahl an Faktoren ab, wie Spezies, Geschlecht, Wachstumsstadium und Fütterung [13]. Zudem lässt sich die Variabilität in der Proteinverdaulichkeit durch unterschiedliche Anteile an Chitin erklären, einem Kohlenhydratpolymer im Exoskelett von Insekten, das für Menschen schwer verdaulich ist und daher die Proteinverdaulichkeit beeinträchtigen kann [13]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass Chitin präbiotische Effekte hat und sich somit positiv auf das Darmmikrobiom auswirken kann [13]. Auch das Fettsäureprofil essbarer Insekten kann insgesamt als positiv bewertet werden [17]. Zwar enthalten Insekten sehr geringe Mengen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren DHA (Docosahexaensäure; 22:5 ω3) und EPA (Eicosapentaensäure; 20:5 ω3), jedoch weisen sie einen deutlich höheren Anteil an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf als an gesättigten Fett-

Abbildung 2. Wanderheuschrecke (*Locusta migratoria*)



© Petr / Adobe Stock

Abbildung 4. Getreideschimmelfäher (*Alphitobius diaperinus*)



© Silhouette Boss / Adobe Stock

säuren. Zudem konnten teilweise beträchtliche Mengen der essenziellen Fettsäuren α -Linolensäure (18:3 ω 3) und Linolsäure (18:2 ω 6) nachgewiesen werden. Der Anteil an DHA und EPA lässt sich außerdem durch eine gezielte Fütterung der Insekten positiv beeinflussen [17].

Mögliche Risiken essbarer Insekten

In ihren Sicherheitsbewertungen kam die EFSA zu dem Fazit, dass der Verzehr der bereits zugelassenen essbaren Insekten für Konsumentinnen und Konsumenten hinsichtlich biologischer sowie chemischer Risiken im Allgemeinen sicher ist und keine ernährungsphysiologischen Nachteile mit sich bringt [7]. Wie bei konventionellen tierischen Produkten können jedoch verschiedene Faktoren bei der Produktion, z. B. das verwendete Futtermittel, beeinflussen, ob und in welchem Ausmaß welche biologischen und chemischen Kontaminanten in Lebensmitteln mit essbaren Insekten enthalten sind [7].

Allergenität essbarer Insekten

Auf Grundlage der derzeitig verfügbaren Daten zur Allergenität essbarer Insekten kam die EFSA auch zu dem Schluss, dass deren Verzehr bei Personen, die gegenüber Krebstieren und/oder Hausstaubmilben allergisch sind, aufgrund von Kreuzreaktivität potenziell allergische Reaktionen hervorrufen kann [7]. Aus diesem Grund muss in unmittelbarer Nähe zum Zutatenverzeichnis ein Hinweis auf mögliche Kreuzreaktionen bei Allergien auf Krebs- und Weichtiere oder Hausstaubmilben zu finden sein [8].

Im Folgenden soll die Allergenität essbarer Insekten näher beleuchtet werden.

Insekten und ihre engen Verwandten

Insekten, Krebstiere (*Crustacea*) und Hausstaubmilben sind eng miteinander

verwandt und gehören zum Stamm der Gliederfüßer (*Arthropoden*). Die Panallergene Tropomyosin und Argininkinase sind in allen Arthropoden vertreten und zeigen eine hohe Homologie in der Aminosäuresequenz. Tropomyosin gehört zu der Tropomyosin-Familie und ist ein Muskelprotein, basierend auf einer Alpha-Helix-Struktur, das gemeinsam mit Myosin und Aktin an der Muskelkontraktion beteiligt ist. Die Argininkinase ist ein Protein mit enzymatischer Funktion, das durch eine β -Faltblatt-Domäne umgeben von α -Helices gekennzeichnet ist [6]. Es sind bisher 40 Tropomyosine und 15 Argininkinasen in der Allergendatenbank des WHO/IUIS *Allergen Nomenclature Sub-Committee* registriert [21]. Das Tropomyosin bzw. die Argininkinase des Seidenspinners (*Bombyx mori*), Bomb m 3 und Bomb m 1, sind bisher die einzigen Nahrungsmittelallergene essbarer Insekten, die in der Allergendatenbank aufgeführt sind.

Gefahr bei Hausstaubmilbenallergie?

Zur Frage, ob essbare Insekten eine Gefahr für Personen mit einer Hausstaubmilbenallergie darstellen, gibt es verschiedene Studien. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten, die eine Allergie auf Hausstaubmilbe und Krebstiere aufwiesen und zudem gegen das Tropomyosin der Hausstaubmilbe (Der p 10) sensibilisiert waren, ebenfalls spezifisches IgE gegen Mehlwurm aufwiesen. Tropomyosin und Argininkinase wurden dabei als die häufigsten kreuzreagierenden Allergenkomponenten identifiziert [19]. In einer weiteren Studie von Broekman et al. mit einer größeren Anzahl an Teilnehmenden wurden ausschließlich Seren von Personen untersucht, die an einer Hausstaubmilbenallergie litten, jedoch nicht gegen Tropomyosin, Argininkinase oder Schalentiere sensibilisiert waren. In dieser Studie waren lediglich etwa 20 % der Personen gegen Mehlwurm sensibilisiert [11].

In Europa stellt Der p 10, das Tropomyosin der Hausstaubmilbe, ein Minorallergen dar. Nur etwa 10 % der Menschen mit einer Hausstaubmilbenallergie in europäischen Ländern weisen spezifisches IgE gegen diese Komponente auf. Auch Der p 20, die Argininkinase der Hausstaubmilbe, wird als ein Minorallergen angesehen [19]. Im Gegensatz dazu sind 80–90 % der Personen mit einer Allergie gegen Hausstaubmilbe auf die Komponenten Der p 1 (C1-Cathepsin) und Der p 2 sensibilisiert, die somit in Europa als Majorallergene der Hausstaubmilbe gelten. Der p 1 scheint nur eine geringe Homologie zu dem in Mehlwurm identifizierten C1-Cathepsin aufzuweisen. Ein Der p 2-Homolog im Mehlwurm wurde bisher nicht identifiziert [11].

Die Tatsache, dass in der Studie von Broekman et al. dennoch 20 % der Personen gegen Mehlwurm sensibilisiert waren, unterstreicht, dass neben Tropomyosin und Argininkinase möglicherweise auch weitere Allergenkomponenten bei der Kreuzreaktion zwischen Hausstaubmilbe und essbaren Insekten eine Rolle spielen. Ein Beispiel ist Apolipophorin, das im Mehlwurm als potenzielles Allergen identifiziert wurde und eine hohe Homologie zur Allergenkomponente Der p 14 der Hausstaubmilbe aufweist [16].

In keiner der beschriebenen Studien wurde untersucht, ob die bestehende Sensibilisierung auf Mehlwurm bei Personen mit Hausstaubmilbenallergie auch eine klinische Relevanz hat.

Gefahr bei Krustentierallergie?

Während die klinische Relevanz einer Sensibilisierung auf essbare Insekten bei Personen mit Hausstaubmilbenallergie noch weitestgehend ungeklärt ist, gibt es für die Bedeutung essbarer Insekten als Risikofaktor bei Personen mit einer Krustentierallergie validere Daten. In einer Studie von Broekman et al. mit 15 Teilnehmerinnen

und Teilnehmern mit Nahrungsmittelallergie auf Garnele konnte mittels oraler Nahrungsmittelprovokation gezeigt werden, dass 13 dieser Personen (ca. 87 %) ebenfalls allergisch auf Mehlwurm reagierten [2]. Die Symptome im Rahmen der Nahrungsmittelprovokation mit Mehlwurm wurden dabei größtenteils als moderat bis schwer eingestuft. Neun der Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren auf Mehlwurm sensibilisiert, alle Personen wiesen spezifisches IgE gegen Tropomyosin und/oder die Argininkinase des Mehlwurms auf. Tropomyosin spielt bei Personen mit Krustentierallergie eine weitaus größere Rolle als bei Personen mit Hausstaubmilbenallergie, da etwa 80 % der krustentierallergischen Personen auf diese Komponente sensibilisiert sind [20].

Daher besteht für einen Großteil der Personen mit Krustentierallergie ein hohes Risiko, auf Mehlwürmer bzw. essbare Insekten sensibilisiert zu sein.

In der beschriebenen Studie von Broekmann et al. wurde wie erwähnt gezeigt, dass 87 % der garnelenallergischen Personen auf Mehlwurm reagierten. In einer ihrer weiteren Untersuchungen waren 88 % der Patientinnen und Patienten mit Garnelenallergie auch auf Mehlwurm sensibilisiert [11]. Auf Grundlage dieser Daten schätzten die Autorinnen und Autoren, dass etwa drei Viertel der Personen mit Krustentierallergie ebenfalls eine allergische Reaktion auf Mehlwurm erleiden könnten [11]. Die 15 Seren der Garnelenallergischen Personen wurden zudem daraufhin untersucht, ob auch spezifisches IgE gegen weitere Insektenspezies vorliegt [3]. Nahezu jede der 15 Personen zeigte Sensibilisierungen gegenüber allen weiteren getesteten Spezies, wie Heuschrecken und Heimchen. Auch hier konnten Tropomyosin und Argininkinase als die primär kreuzreagierenden Allergenkomponenten identifiziert werden. Obwohl keine

Nahrungsmittelprovokationen mit diesen Spezies durchgeführt wurden, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Personen mit einer Allergie gegen Krustentiere möglicherweise auf ganz verschiedene Insektenspezies allergisch reagieren können.

Primäre Nahrungsmittelallergie auf Insekten

Eine primäre Sensibilisierung bzw. Allergie gegenüber essbaren Insekten wurde bisher in zwei Studien beschrieben. Nebbia et al. berichteten von zwei Mitarbeitenden einer Mehlwurmaufzucht, die nach wiederholtem Kontakt mit Mehlwürmern über Symptome wie Rhinokonjunktivitis, Juckreiz und Kontaktekzem klagten, sobald sie den Aufzuchtstraum betraten [15]. Nach dem Verzehr von Mehlwurm zeigten beide Personen außerdem Symptome eines oralen Allergiesyndroms. Keiner der beiden Personen war bereit, eine orale Nahrungsmittelprovokation mit Mehlwurm durchzuführen. Interessanterweise konnten beide Personen andere Insektenspezies, wie Heimchen, problemlos verzehren. Beide Arbeiter waren auf Mehlwurm sensibili-

siert, jedoch nicht auf Hausstaubmilbe, Der p 10 und Garnele [15].

In einer weiteren Studie mit vier Teilnehmenden, die ebenfalls in einer Mehlwurmaufzucht arbeiteten, wurde eine primäre Nahrungsmittelallergie gegen essbare Insekten mittels oraler Nahrungsmittelprovokation nachgewiesen [4]. Bei zwei der Personen wurde die orale Nahrungsmittelprovokation mit Mehlwurm als positiv bewertet, bei den beiden anderen als negativ. Nach Betreten des Aufzuchtstraums zeigten sie jedoch Symptome einer Inhalationsallergie. Die Personen mit Nahrungsmittelallergie wiesen kein spezifisches IgE gegen Der p 10 auf und keiner der vier Betroffenen war allergisch gegen Krustentiere oder andere Nahrungsmittel. Dies lässt eine primäre Allergie gegenüber Mehlwürmern vermuten. Als für eine Sensibilisierung auf Mehlwurm verantwortliche Proteine wurden unter anderem das Schabenallergenähnliche Protein und Troponin C [15] sowie die Proteine der Larvenkutikula A1A, A2B, und A3A beschrieben [4]. Die beiden Personen mit einer Nahrungsmittelallergie

Übersicht: Fakten zu essbaren Insekten

- Essbare Insekten können als gute Proteinquelle dienen und bieten weitere ernährungsphysiologische Vorteile.
- Die Aufzucht von Speiseinsekten ist im Vergleich zu herkömmlichen Nutztieren umweltfreundlicher.
- In der EU gelten essbare Insekten als neuartiges Lebensmittel (Novel Food).
- Bisher sind vier Insektenspezies als Novel Food zugelassen:
 - der gelbe Mehlwurm (*Tenebrio molitor*)
 - die Wanderheuschrecke (*Locusta migratoria*)
 - die Hausgrille (*Acheta domesticus*)
 - der Buffalowurm bzw. Getreideschimmelkäfer (*Alphitobius diaperinus*)
- Auf Produkten mit essbaren Insekten muss in unmittelbarer Nähe zum Zutatenverzeichnis ein Hinweis auf mögliche Kreuzreaktionen bei Allergien auf Krebs- und Weichtiere oder Hausstaubmilben zu finden sein.

gegen Mehlwurm wiesen höhere mehlwurmspezifische IgE-Werte auf und waren Mehlwürmern in der Aufzucht länger ausgesetzt als die Personen mit einer Inhalationsallergie. Somit scheint besonders eine lange Exposition gegenüber Mehlwürmern eine primäre Nahrungsmittelallergie gegen diese zu begünstigen. Ähnlich wie Nebbia et al. [15] konnten auch die Autorinnen und Autoren dieser Studie zeigen, dass Personen mit einer primären Mehlwurmallergie nur gegen wenige weitere Insektenspezies sensibilisiert waren und andere Arten essbarer Insekten anscheinend vertragen können [4].

Fazit

Essbare Insekten bieten zahlreiche ökologische sowie ernährungsphysiologische Vorteile. Vier Insektenspezies wurden von der EFSA bereits als unbedenkliches

Lebensmittel eingestuft und in der EU als Novel Food zugelassen. Jedoch müssen Produkte mit essbaren Insekten einen Hinweis auf mögliche Kreuzreaktionen bei Allergien auf Krebs- und Weichtiere oder Hausstaubmilben tragen. Hausstaubmilben, Krebstiere und essbare Insekten sind phylogenetisch eng miteinander verwandt und enthalten die Allergene Tropomyosin und Arginininkinase, die eine hohe Homologie in ihrer Aminosäuresequenz aufweisen. Ein Großteil der Personen mit einer Krebstierallergie ist gegen essbare Insekten sensibilisiert. In einer Studie mit wenigen Probandinnen und Probanden, die an einer Garnelenallergie litten, wurde mittels oraler Nahrungsmittelprovokation gezeigt, dass ein hohes Risiko für eine Kreuzallergie gegen Mehlwürmer besteht. Personen mit einer Hausstaubmilbenallergie haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, gegen essbare Insekten sensibilisiert zu sein. Die-

ses Risiko scheint jedoch geringer zu sein als bei Personen mit einer Allergie gegen Krebstiere. Die klinische Relevanz einer Sensibilisierung gegen essbare Insekten bei Personen mit Hausstaubmilbenallergie ist zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar. Eine primäre Allergie gegen essbare Insekten scheint nach derzeitigen Erkenntnissen vor allem nach langer Exposition, z. B. am Arbeitsplatz, aufzutreten.

Lara Meixner

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
lara.meixner@charite.de

Interessenkonflikt:

Lara Meixner hat Preisgeld sowie Zuwendungen für Fortbildungsveranstaltungen von ALK-Abelló Arzneimittel GmbH erhalten.

Literatur

- Adámek M, Adámková A, Kouřimská L et al. Sensory evaluation and acceptance of food made of edible insects. *Potravinárstvo Slovak Journal of Food Sciences* 2020; 14: 921–28
- Broekman H, Verhoeckx KC, den Hartog Jager CF et al. Majority of shrimp-allergic patients are allergic to mealworm. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1261–63
- Broekman HCHP, Knulst AC, de Jong G et al. Is mealworm or shrimp allergy indicative for food allergy to insects? *Mol Nutr Food Res* 2017; 61(9).
- Broekman HCHP, Knulst AC, den Hartog Jager CF, van Bilsen JHM et al. Primary respiratory and food allergy to mealworm. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 600–03.e7
- Chemnitz C, Rehmer C, Wenz K. Insektenatlas 2020 – Daten und Fakten über Nütz- und Schädlinge in der Landwirtschaft. 2 Heinrich-Böll-Stiftung, Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland und Le Monde Diplomatie. 2020
- Dramburg S, Hilger C, Santos AF et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34(28): e13854
- EFSA Panel on Nutrition. Novel Foods and Food Allergens (NDA). Safety of dried yellow mealworm (*Tenebrio molitor*larva) as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal* 19; 2021.
- Europäische Union. Durchführungsverordnung (EU) 2022/169 der Kommission vom 8. Februar 2022 zur Genehmigung des Inverkehrbringens von gefrorenen, getrockneten und pulverförmigen Mehlwürmern (Larven von *Tenebrio molitor*) als neuartiges Lebensmittel gemäß der Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates sowie zur Änderung der Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470 der Kommission. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32022R0169>
- Europäische Union. Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. November 2015 über neuartige Lebensmittel, zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 1852/2001 der Kommission. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:3A32015R2283>
- Hermans WJH, Senden JM, Churchward-Venne TA et al. Insects are a viable protein source for human consumption: from insect protein digestion to postprandial muscle protein synthesis in vivo in humans: a double-blind randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2021; 114: 934–44
- Hustinx-Broekman H. Allergenic risks of mealworm and other insects. Universität Utrecht; 2017
- Liceaga AM. Edible insects, a valuable protein source from ancient to modern times. *Adv Food Nutr Res* 2022; 101: 129–52
- Liceaga AM, Aguilar-Toalá JE, Vallejo-Cordoba B, González-Córdova AF, Hernández-Mendoza A. Insects as an Alternative Protein Source. *Ann Rev Food Science Technol* 2022; 13: 19–34
- Malla N, Nørgaard JV, Lærke HN et al. Some Insect Species Are Good-Quality Protein Sources for Children and Adults: Digestible Indispensable Amino Acid Score (DIAAS) Determined in Growing Pigs. *J Nutrition* 2022; 152: 1042–51
- Nebbia S, Lamberti C, Giorgis V, Giuffrida MG et al. The cockroach allergen-like protein is involved in primary respiratory and food allergy to yellow mealworm (*Tenebrio molitor*). *Clin & Experiment Allergy* 2019; 49: 1379–82
- Ribeiro JC, Sousa-Pinto B, Fonseca J, Caldas Fonseca S, Cunha LM. Edible insects and food safety: allergy. *J Insects as Food and Feed* 2021; 7: 833–48
- Rumpold BA, Schlüter OK. Nutritional composition and safety aspects of edible insects. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 802–23
- Vale-Hagan W, Singhal S, Grigoletto I, Totaro-Fila C, Theodoridou K, Koidis T. Edible Insects in Mixed-Sourced Protein Meals for Animal Feed And Food: an EU focus. *Food and Humanity* 2023; 1: 1180–1187
- Verhoeckx KC, van Broekhoven S, den Hartog-Jager CF et al. House dust mite (Der p 10) and crustacean allergic patients may react to food containing Yellow mealworm proteins. *Food Chem Toxicol* 2014; 65: 364–73
- Vrtala S, Kleine-Tebbe J. Hausstaubmilbenallergene und ihre Bedeutung: Serie Molekulare Allergologie – Teil 12. *Allergo Journal* 2013; 22: 546–49
- WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subkomitees. Allergen Nomenclature. Verfügbar unter: <http://www.allergen.org>

TOPIC

Milchmythen – und die Evidenz dahinter

Martin Claßen, Bremen

Eines der intensiv diskutierten gesundheitlichen Themen in den sozialen Medien ist die gesunde Ernährung. Wie man seinen Stoffwechsel optimiert, sein Gewicht reduziert oder die Muskeln wachsen lässt, wird von vielen, unterschiedlich kompetenten Menschen diskutiert. Zum Teil werden dabei wissenschaftlich nicht fundierte Empfehlungen gegeben. Im Zuge dieses Trends hat sich das Image von Kuhmilch in den letzten Jahren zunehmend verschlechtert. Manchmal scheint es fast „cool“ zu sein, eine Laktoseintoleranz zu haben oder vegane Milchalternativen zu bevorzugen. Im folgenden Artikel sollen Mythen zur Milch auf ihre wissenschaftliche Stichhaltigkeit hin geprüft werden.

Macht Milch groß und stark?

Die Proteinzufuhr in den ersten Lebensjahren ist eine der wesentlichen Faktoren, die langfristig Gewichts- und Längenzunahme mitbestimmen. Gestillte Kinder nehmen am Ende des ersten Halbjahrs durchschnittlich 1 g/kg Protein pro Tag zu sich, mit sinkender Tendenz [24]. Mit der Einführung von Beikost steigt die Zufuhr im zweiten Lebenshalbjahr auf 3–4 g/kg pro Tag an, wohingegen der Proteinbedarf in dieser Zeit eher absinkt [16, 29]. Diese Diskrepanz kann metabolische und endokrine Veränderungen auslösen: Es wurde eine Steigerung von Insulin und IGF-1 nachgewiesen [2, 16]. Insbesondere gibt es Hinweise darauf, dass eine hohe Proteinzufuhr im zweiten Lebenshalbjahr das Risiko von Übergewicht erhöht [4, 16, 20, 21, 25, 32, 43]. Insofern kann die Proteinzufuhr durch die Wahl einer Folgemilch beeinflusst werden. Hier werden nur Folgemilchen mit niedrigem Proteingehalt empfohlen [19, 21]. Auch aus diesen Gründen sollten wir von Kuh-Vollmilch bei normal gediehenen Säuglingen und Kleinkindern abraten [17, 20]. Der Proteingehalt von Säuglingsmilchnahrungen ist dem niedrigeren Gehalt der Frauenmilch angepasst und entspricht den EU-Regulierungen. Ein reduzierter Fettgehalt der Milch hat keinen bewiesenen Effekt auf das Adipositasrisiko [27, 41].



© Irina Schmidt | Adobe Stock

Bei Kindern mit Gedeihstörung könnte hingegen die hohe Proteinzufuhr durch Vollmilch Vorteile bringen. Vorteilhaft ist bei Mangelernährung auch der Gehalt der Kuhmilch an Vitamin B2 und Jod.

Einen günstigen Einfluss auf die Endlänge durch den Konsum von Milch und Milchprodukten kann man bei Kindern in gutem Ernährungszustand nicht nachweisen.

Fördert Milch die Schleimbildung?

Immer wieder werden wir von Eltern gefragt, ob nicht bei Infekten Milch weggelassen werden sollte, weil sie die Verschleimung verstärkt. Für diesen Mythos gibt es keine guten Belege. In Studien konnte weder im Vergleich zu Sojamilch noch absolut eine vermehrte Schleimproduktion festgestellt werden [3, 33, 45]. Zweifellos soll bei Infekten viel getrunken werden; hierfür wird man eher Tee oder Wasser empfehlen. Warme Milch mit Honig kann allerdings Halsschmerzen lindern, da Honig milde antibakterielle und entzündungshemmende Eigenschaften hat.

Macht Milch müde Männer munter?

So lautete ein Werbeslogan aus den 1960er Jahren, der vielleicht noch in Zeiten der Mangelernährung und einer prekären Proteinzufuhr seine Berechti-

gung hatte. Die Alliteration prägt sich gut ein, und in der Tat war das Image der Kuhmilch in dieser Zeit überaus positiv. Allerdings fehlt für den Effekt jede wissenschaftliche Begründung. Im Gegenteil: Milch enthält die Aminosäure Tryptophan, die den Schlaf fördern kann [22]. Damit empfiehlt sich also warme Milch (ggf. mit Kakao, der ebenfalls viel Tryptophan enthält und zudem glücklich macht) als Schlaftrunk.

Ist Ziegenmilch bei Kuhmilchallergie eine Alternative?

Bei Kindern mit nachgewiesener Allergie gegen Kuhmilch sind andere Milchalternativen mit Vollprotein keine Alternative. Bei den Säugetieren bestehen Homologien bestimmter Proteinkomponenten der Milch mit anderen Spezies, mit größeren Allergenhomologien zwischen Kuhmilch und Schaf-/Ziegenmilch [26]. Eine Analyse von Haut-Prick-Tests mit Ziegen- und Kamelmilch bei Personen

mit bekannter Kuhmilchallergie zeigte positive Reaktionen auf Ziegenmilch in 63,2 % und auf Kamelmilch in 18,4 % [13]. Patientinnen und Patienten mit Kuhmilchallergie, die eine dieser Milchen ohne Symptome vertragen, können allerdings durchaus weiter damit ernährt werden. Soja ist ebenfalls ein potentes Allergen, hat andere Nachteile wie einen hohen Phytoöstrogengehalt (siehe unten), und sollte bei manifester, nicht IgE-vermittelter Kuhmilchallergie eher vermieden werden [34, 40]. Alle Säugetiermilchen enthalten selbstverständlich Laktose, pflanzenbasierte Drinks nie.

Macht Milch starke Knochen?

Bis etwa zum 21. Lebensjahr erreicht die Knochenmasse bei Menschen ihr Maximum, danach geht sie kontinuierlich zurück [6]. Ziel einer gesunden Ernährung ist es (zusammen mit körperlicher Aktivität) mittels ausreichender Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr (sowie ggf. Substitution) im Kindesalter für einen optimalen Zuwachs an Knochenmasse zu sorgen. So könnten wir das spätere Osteoporoserisiko senken. Der Kalziumbedarf ist in den Phasen stärksten Wachstums am größten (Tabelle). Kuhmilch ist einer der wichtigsten Lieferanten von Kalzium (und enthält zudem Vitamin D). Dennoch ist selbst bei einer omnivoren Ernährung die Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr der meisten Kleinkinder in Deutschland zu niedrig [44].

Prekärer ist die Kalziumzufuhr bei einer milchfreien Ernährung [28]. Umgangen werden kann dies bei Säuglingen durch Einsatz von Säuglingsmilchnahrungen auf Basis extensiver Hydrolysate oder Aminosäuremischungen, die alle einen an Frauenmilch angepassten Kalziumgehalt haben. Bei einer Laktoseintoleranz können laktosereduzierte Milchprodukte und die meisten fermentierten Milchprodukte



(Käse) für die Sicherstellung der Kalziumzufuhr sorgen. Auch sollten zusätzlich kalziumreiche Mineralwässer (150 mg/l Kalzium) gewählt werden.

Wenn gar keine Milchersatzprodukte verzehrt werden, sollte Kalzium medikamentös substituiert werden. Auf die Kalziumzufuhr durch pflanzenbasierte Drinks wird im nächsten Abschnitt eingegangen. Erinnerung sei daran, dass ein normaler Kalziumspiegel und fehlende Symptome ein Kalziumdefizit nicht ausschließen. Routinemäßige Messungen der Knochendichte sind im Kindes- und Jugendalter nicht gut validiert, deswegen nicht üblich und werden nicht vergütet. In einer Studie konnte bei vegan oder vegetarisch ernährten Kindern zwischen 5 und 10 Jahren eine signifikant niedrigere Knochendichte als bei omnivor ernährten Kindern gefunden werden [10]. Beachtet werden muss, dass für die Kalziumaufnahme genügend Vitamin D vorhanden sein muss – und auch daran hapert es regelmäßig bei Kindern in unseren Breiten [5].

Tabelle.
Empfohlene Kalziumzufuhr

Alter	Kalzium (mg/Tag)
0 bis unter 4 Monate*	220
4 bis unter 12 Monate*	330
1 bis unter 4 Jahre	600
4 bis unter 7 Jahre	750
7 bis unter 10 Jahre	900
10 bis unter 13 Jahre	1100
13 bis unter 15 Jahre	1200
15 bis unter 19 Jahre	1200

* Hierbei handelt es sich um einen Schätzwert.

Quelle: DGE [11]

Können Pflanzendrinks Kuhmilch komplett ersetzen?

Aus Pflanzen hergestellte milchähnliche Drinks erobern den Markt und werden auch in Cafés und Restaurants überall angeboten; der Konsum hat sich innerhalb weniger Jahre verdoppelt. Das Spektrum an möglichen Proteinquellen ist in der Übersicht aufgeführt. Die Hersteller versuchen, sich bei der Produktion ihrer Drinks möglichst nah an das Vorbild der Säugetiermilch anzunähern. Dazu ist eine Supplementierung notwendig, da Pflanzen in der Regel deutlich weniger Vitamin D, Vitamin B12, Vitamin B2, Kalzium sowie Omega-3-Fettsäuren, Jod und Zink enthalten. Auch der Gehalt an Protein und essenziellen Aminosäuren ist in den pflanzenbasierten Drinks deutlich geringer [42]. Mikronährstoffe (z. B. Vitamin A, Vitamin D, Kalium) sind in Handelspräparaten in hochgradig variabler Menge enthalten; die Konzentration hängt eher vom Hersteller als von der Proteinquelle ab [36].

Auch der Kalziumgehalt der Pflanzendrinks ist sehr unterschiedlich und liegt zwischen 0 und 1225 mg/100 ml [15, 36, 46]. Mit dem Label „bio“ versehene Produkte dürfen *keine* Kalziumanreicherung enthalten und sind deswegen durchweg als kalziumarm im Vergleich zur Kuhmilch einzustufen. Darüber hinaus ist die Bioverfügbarkeit von Kalzium (Resorption im Darm) bei vielen Pflanzendrinks deutlich erniedrigt [30]. Zudem kommt es bei Hafer- und Reisdrinks zum Sedimentieren von Kalzium, sodass bei Entnahme aus dem Behälter ohne vorheriges Schütteln das Kalzium am Boden bleibt [37].

Zusammenfassend können auch Supplemente in den pflanzenbasierten Drinks die besonderen Eigenschaften der Kuhmilch insbesondere in Bezug auf

die Kalziumzufuhr nicht ausgleichen und verschärfen das ohnehin bestehende Problem der niedrigen Kalziumzufuhr. Bioprodukte sind unsupplementiert und weisen sehr niedrige Konzentrationen insbesondere von Kalzium auf. In Säuglingsnahrungen gemäß EU-Richtlinien aus pflanzlichen Quellen werden sämtliche Mikronährstoffe so supplementiert, dass sie eine sichere Alternative darstellen.

Übersicht

Pflanzliche/vegane Drinks als mögliche Proteinquellen

- Soja
- Mandel
- Nüsse
(Hasel, Cashew, Macadamia)
- Reis
- Kokos
- Getreide
(Hafer, Dinkel, Quinoa, Hirse, Buchweizen und Amaranth)
- Hanf
- Lupine
- Erbsen

Sind vegane Drinks gesünder als Kuhmilch?

Um die besonderen geschmacklichen und physikalischen Eigenschaften der Kuhmilch auf Pflanzenbasis nachzuahmen, müssen die Drinks bei der Herstellung eine Reihe von Zutaten bekommen. Dazu gehören Salz, Zucker und andere Stoffe [15]. Insgesamt müssen die pflanzenbasierten Drinks als industriell gefertigte „ultra processed foods“ gelten, die aufgrund der erhöhten Risiken u. a. für chronisch entzündliche Darmerkrankungen kritisch bewertet werden [23, 31]. Einen direkten Vergleich der langfristigen gesundheitlichen Effekte von Menschen, die vegane Alternativen statt Kuhmilch-

produkte zu sich nehmen, habe ich nicht gefunden. Eine diesbezügliche Forschung wäre wünschenswert.

Macht Soja impotent?

Für sojabasierte Pflanzendrinks gibt es Daten, die zeigen, dass diese einen relevanten Gehalt an Isoflavonen (insbesondere Genistein) haben, die eine Östrogenwirkung im menschlichen Körper entfalten (sog. Phytoöstrogene). Unter Sojaformula-Ernährung konnten bei Säuglingen 20-fach höhere Genistein-Spiegel gefunden werden als bei Erwachsenen unter veganer Kost [38]. Die komplette Ernährung von Säuglingen mit sojabasierter Nahrung ohne medizinische Indikation wird aufgrund dieser Bedenken nicht empfohlen [1, 20]. Allerdings wird die klinische Relevanz der Phytoöstrogene durchaus kontrovers diskutiert [39]. Auch tritt der Anteil der Soja-Drinks ab dem 5. Lebensmonat nach Beikost-einführung zunehmend in den Hintergrund, sodass die Gesamtzufuhr der Phytoöstrogene in Relation zur Körpermasse abnimmt.

Darüber hinaus kann diskutiert werden, in welchen Fällen eine sojaproteinbasierte Säuglingsnahrung besser ist als eine auf Säugetiermilch basierte Säuglingsnahrung. Unzweifelhaft wäre die sojabasierte Nahrung als Anfangsnahrung indiziert bei der Galaktosämie, der seltenen konnatalen Laktoseintoleranz und bei der Glykogenose Typ 1 – hier überwiegen die Vorteile gegenüber dem Phytoöstrogen-Problem [14].

Für die Frage der Fertilität und der Potenz gibt es widersprüchliche Studienergebnisse [18]. Bei extrem hoher Sojazufuhr kann bei Männern ein feminisierender Effekt nicht ausgeschlossen werden [12, 35]. Für Frauen insbesondere in der Menopause können die Phyto-

östrogene positive Effekte haben [18]. Bei Säuglingen können unter Ernährung mit sojaproteinbasierter Säuglingsnahrung Effekte auf Östrogenspiegel und Uterusvolumen nachgewiesen werden, deren langfristige Bedeutung noch unklar ist [1].

Sind vegane Drinks besser für den Planeten?

Angesichts des fortschreitenden Klimawandels und der zunehmenden Weltbevölkerung ist es sinnvoll, die Umweltbelastung bei der Erzeugung von Kuhmilch mit derjenigen bei der Herstellung pflanzlicher Drinks zu vergleichen. Hier ergeben sich für die Produktion von Kuhmilch etwa dreifach höhere CO₂-Äquivalente und ein rund 10-fach höherer Flächenverbrauch gegenüber pflanzenbasierten Produkten [8, 9]. Die in der Produktion der pflanzenbasierten Drinks zugesetzten Stoffe verschlechtern die Bilanz allerdings [7].

Bei der Wahl von Nahrungen sollte dieser ökologische Aspekt in die Entscheidungen einbezogen werden, wobei ich aus den aufgeführten Argumenten zumindest bei Säuglingen und Kleinkindern die kuhmilchbasierten Getränke aufgrund der Mikronährstoffgehalte bevorzugen würde, sofern keine Frauenmilchernährung möglich ist.

Fazit

Am Beispiel einer Auswahl von Ernährungsmythen über Kuhmilch und pflanzenbasierte Drinks wird deutlich, wie kontrovers man über die Ernährung diskutieren kann, aber auch, wieviel gute Evidenz es gibt, um manche Mythen zu entkräften, andere zu verifizieren.

Weil die Ernährung einer der potentesten Hebel ist, die langfristige Gesundheit der

Menschen positiv zu beeinflussen, müssen Kinderärztinnen und Kinderärzte sich kontinuierlich über Ernährungsthemen fortbilden und informieren. Dazu soll auch dieser Artikel einen kleinen Beitrag leisten.

Die Kuhmilch und die daraus hergestellten Milchnahrungen bleiben eine wesentliche Säule der menschlichen Ernährung, insbesondere für Kleinkinder. Ihr Gehalt an Makro- und Mikronährstoffen wird durch pflanzliche Drinks nicht in allen Aspekten erreicht. Insbesondere die Kalziumzufuhr ist bei milchfreier Ernährung schwierig und damit ist die Knochengesundheit langfristig in Gefahr. Pflanzliche Drinks als Milchalternative haben den großen Vorteil der geringeren ökologischen Belastung bei der Produktion, aber den Nachteil der industriellen Fertigung mit vielen Zusatzstoffen.

Dr. med. Martin Claßen

Kinderarztpraxis M. Schacht
Schwachhauser Heerstr. 63 A
28211 Bremen
m.classen@kinderarzt-schacht.de

Interessenkonflikt:

Martin Claßen ist als Berater tätig für die Hipp AG, ist Mitarbeiter in wissenschaftlichen Beiräten der Danone GmbH, Sanofi und Bayer vital und erhielt Honorare und Reisekostenerstattungen für Vortrags-/Schulungstätigkeiten von Kompetenznetz Darmerkrankungen, Falk Foundation, Vertex, Infectopharm, Hipp, Nutricia.

Die Erstveröffentlichung von Teilen dieses Beitrags in veränderter Form erfolgte in *Pädiatrie* 2023; 35(S1): 22ff. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Medizin Verlag.

Literatur

- 1 Adgent MA, Umbach DM, Zemel BS et al. A Longitudinal Study of Estrogen-Responsive Tissues and Hormone Concentrations in Infants Fed Soy Formula. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1899–1909
- 2 Arnesen EK, Thorisdottir B, Lamberg-Allardt C et al. Protein intake in children and growth and risk of overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Food Nutr Res*. 2022; 66
- 3 Bartley J, McGlashan SR. Does milk increase mucus production? *Med Hypotheses* 2010; 74: 732–734
- 4 Camier A, Davaise-Paturet C, Scherdel P et al. Early growth according to protein content of infant formula: Results from the EDEN and ELFE birth cohorts. *Pediatr Obes* 2021; 16: e12803
- 5 Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1033–1044
- 6 Chevalley T, Rizzoli R. Acquisition of peak bone mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022; 36: 101616
- 7 Clark M, Springmann M, Rayner M et al. Estimating the environmental impacts of 57,000 food products. *Proc Natl Acad Sci* 2022; 119: e2120584119
- 8 Clark M, Tilman D. Comparative analysis of environmental impacts of agricultural production systems, agricultural input efficiency, and food choice. *Environ Res Lett* 2017; 12: 064016
- 9 De Vries M, De Boer IJM. Comparing environmental impacts for livestock products: A review of life cycle assessments. *Livest Sci* 2010; 128: 1–11
- 10 Desmond MA, Sobiecki JG, Jaworski M et al. Growth, body composition, and cardiovascular and nutritional risk of 5- to 10-y-old children consuming vegetarian, vegan, or omnivore diets. *Am J Clin Nutr* 2021; 113: 1565–1577
- 11 Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Referenzwert Calcium. ➔ <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/calcium/> (abgerufen am 07.08.2024)
- 12 Domínguez-López I, Yago-Aragón M, Salas-Huetos A et al. Effects of Dietary Phytoestrogens on Hormones throughout a Human Lifespan: A Review. *Nutrients* 2020; 12: 2456
- 13 Ehlayel M, Bener A, Abu Hazeima K, Al-Mesaifri F. Camel milk is a safer choice than goat milk for feeding children with cow milk allergy. *ISRN Allergy* 2011; 2011: 391641
- 14 Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde e.V. (ÖGKJ), Greber-Platzter S, Gsöllpointner M et al. Alternativen zu Säuglingsnahrungen auf Kuhmilchproteinbasis: Stellungnahme der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde (ÖGKJ), der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP). *Monatsschr Kinderheilkd* 2023; 171: 822–828.
- 15 Fructuoso I, Romão B, Han H et al. An Overview on Nutritional Aspects of Plant-Based Beverages Used as Substitutes for Cow's Milk. *Nutrients* 2021; 13: 2650
- 16 Grote V, Theurich M. Complementary feeding and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 273–277
- 17 Haiden N. Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. Stufenkonzepte bei Säuglingsmilchen: Stellungnahme der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021; 169: 951–953
- 18 Jargin SV. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *German Med Science* 2014; 12: Doc18 (letter to the editor)
- 19 Jochum F. Adipositasprävention – schon bei Säuglingsernährung? *Pädiatrie* 2021; 33: 7
- 20 Koletzko B, Godfrey KM, Poston L et al. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab* 2019; 74: 93–106
- 21 Koletzko B, von Kries R, Closa R et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1836–1845
- 22 Komada Y, Okajima I, Kuwata T. The Effects of Milk and Dairy Products on Sleep: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 9440
- 23 Lo C-H, Khandpur N, Rossato SL et al. Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e1323–e1337
- 24 Lönnerdal B, Erdmann P, Thakkar SK et al. Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective. *J Nutr Biochem* 2017; 41: 1–11
- 25 Luque V, Closa-Monasterolo R, Escibano J, Ferré N. Early Programming by Protein Intake: The Effect of Protein on Adiposity Development and the Growth and Functionality of Vital Organs. *Nutr Metab Insights* 2015; 8: 49–56
- 26 Maryniak NZ, Sancho AI, Hansen EB, Bøgh KL. Alternatives to Cow's Milk-Based Infant Formulas in the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy. *Foods* 2022; 11: 926
- 27 McGovern C, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM et al. Association of cow's milk intake in early childhood with adiposity and cardiometabolic risk in early adolescence. *Am J Clin Nutr* 2022; 116: 561–571
- 28 Merritt RJ, Fleet SE, Fifi A et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper: Plant-based Milks. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71: 276–281
- 29 Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 718S–722S
- 30 Muleya M, F. Bailey E, H. Bailey E. A comparison of the bioaccessible calcium supplies of various plant-based products relative to bovine milk. *Food Res Int* 2024; 175: 113795
- 31 Narula N, Wong ECL, Dehghan M et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ* 2021; 1554
- 32 Pimpin L, Jebb S, Johnson L et al. Dietary protein intake is associated with body mass index and weight up to 5 y of age in a prospective cohort of twins. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 389–397
- 33 Pinnock CB, Arney WK. The milk-mucus belief: sensory analysis comparing cow's milk and a soy placebo. *Appetite* 1993; 20: 61–70
- 34 Robert E, Al-Hashmi HA, Al-Mehaidib A et al. Symptoms and management of cow's milk allergy: perception and evidence. *Front Allergy* 2024; 5: 1348769
- 35 Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 371–389
- 36 Sevillano Pires V, Zuklic J, Hryshko J et al. Market Basket Survey of the Micronutrients Vitamin A, Vitamin D, Calcium, and Potassium in Eight Types of Commercial Plant-Based Milk Alternatives from United States Markets. *ACS Food Sci Technol* 2023; 3: 100–112
- 37 Smith NW, Dave AC, Hill JP, McNabb WC. Nutritional assessment of plant-based beverages in comparison to bovine milk. *Front Nutr* 2022; 9: 957486
- 38 Suen AA, Kenan AC, Williams CJ. Developmental exposure to phytoestrogens found in soy: New findings and clinical implications. *Biochem Pharmacol* 2022; 195: 114848
- 39 Testa I, Salvatori C, Di Cara G et al. Soy-Based Infant Formula: Are Phyto-Oestrogens Still in Doubt? *Front Nutr* 2018; 5: 110
- 40 Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024; 78: 386–413
- 41 Vanderhout SM, Birken CS, Parkin PC et al. Relation between milk-fat percentage, vitamin D, and BMI z score in early childhood. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1657–1664
- 42 Walther B, Guggisberg D, Badertscher R et al. Comparison of nutritional composition between plant-based drinks and cow's milk. *Front Nutr* 2022; 9: 988707
- 43 Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1041–1051
- 44 Weder S, Keller M, Fischer M et al. Intake of micronutrients and fatty acids of vegetarian, vegan, and omnivorous children (1–3 years) in Germany (VeChi Diet Study). *Eur J Nutr* 2022; 61: 1507–1520
- 45 Wüthrich B, Schmid A, Walther B, Sieber R. Milk consumption does not lead to mucus production or occurrence of asthma. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 547S–55S
- 46 Zhang YY, Hughes J, Grafenauer S. Got Mylk? The Emerging Role of Australian Plant-Based Milk Alternatives as A Cow's Milk Substitute. *Nutrients* 2020; 12: 1254

JOURNAL CLUB

Erdnussallergie

Epikutane Allergen-Immuntherapie bei Kleinkindern

Susanne Meinrenken, Bremen, und Lars Lange, Bonn

Quelle: Greenhawt M, Sindher SB, Wang J et al. Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy. *N Engl J Med* 2023; 388: 1755–66.

Hintergrund: Bei Erdnussallergie können bereits geringste Allergendosen zu schweren Reaktionen führen. Wären betroffene Kinder vor einem unabsichtlichen Verzehr von geringen Mengen Erdnuss geschützt, würde sich die Lebensqualität der ganzen Familie verbessern. Ziel der bereits zugelassenen oralen Erdnuss-Immuntherapie ist daher die Induktion einer Toleranz gegenüber kleiner Erdnussmengen. Zugelassen ist die orale Immuntherapie jedoch erst ab 4 Jahren.

In einer aktuellen Arbeit prüften Greenhawt et al. nun in einer randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie Wirksamkeit und Sicherheit einer epikutanen Erdnuss-Immuntherapie bei 1- bis 3-Jährigen.

Methodik: Zwischen 2017 und 2022 wurden in 51 Kliniken in 8 Ländern (USA, Kanada, Australien und Europa) insgesamt 362 Kleinkinder mit einer Erdnussallergie rekrutiert. Einschlusskriterien waren eine Sensibilisierung (spezifisches IgE > 0,7 kU/l und mindestens 6 mm große Quaddel auf Erdnuss im Haut-Prick-Test) sowie ein doppelblinder, plazebokontrollierter oraler Provokationstest, bei dem das Kind im Rahmen der schrittweisen Dosissteigerung ab 1 mg bis 300 mg Erdnussprotein reagiert hatte. Die dabei ermittelte Baseline-Schwellendosis lag bei 67 Kindern ≤ 10 mg und bei 295 Kindern > 10 mg Erdnussprotein. Ausgeschlossen worden waren Kinder mit einer schweren Anaphylaxie in der Vorgeschichte, die einer Intubation/Beatmung oder Kreislauf unterstützenden Therapie bedurften.

In der Intervention erhielten 244 Kinder 12 Monate lang täglich ein Pflaster, das 250 µg Erdnussprotein (entsprechend ungefähr 1/1000 einer Erdnuss) freisetzte;



© IKOMM GmbH

118 Kindern wurde ein Plazebo-Pflaster im Bereich des oberen Rückens aufgeklebt. Nach 12 Monaten erfolgte eine erneute Provokation mit schrittweiser Dosiserhöhung bis zu insgesamt 3444 mg Erdnussprotein. Der primäre Endpunkt ergab sich aus der hier ermittelten Schwellendosis: Als Therapie-Ansprechen galt, wenn

- ein Kind mit einer Baseline-Schwellendosis von ≤ 10 mg schließlich mindestens 300 mg Erdnussprotein (ungefähr eine ganze Erdnuss) vertrug oder
- wenn ein Kind mit einer Baseline-Schwellendosis von > 10 mg Erdnussprotein am Ende der Intervention mindestens 1000 mg Erdnussprotein vertrug.

Am Studiendesign war der Sponsor, DBV Technologies, entscheidend beteiligt. Die Studienleiterinnen und Studienleiter in den verschiedenen Ländern durften unabhängig keine Ergebnisse ohne Absprache mit dem Sponsor publizieren.

Studienergebnisse: Die Kinder trugen die Pflaster nach einer Eingewöhnungsphase täglich etwa 23 Stunden; die Adhärenz war mit 85 % in der Interventionsgruppe und 99 % in der Plazebogruppe hoch. Den primären Endpunkt erreichten 67 % der Kinder nach der Intervention versus 34 % unter Plazebo (95 % Konfidenzintervall 22,4–44,5 %; $p < 0,001$). Spezifisches IgE gegen Erdnuss verringerte sich bei den Kindern der Interventions-



© Alex M. / Adobe Stock

gruppe, während sich unter Plazebo zunehmend höhere Werte messen ließen. Erdnusspezifisches IgG4 hingegen veränderte sich unter Plazebo kaum, stieg unter Therapie aber an. Unerwünschte Wirkungen traten bei allen Kindern auf, die das Erdnusspflaster erhielten, und fast allen (99,2 %) unter Plazebo. Diese verliefen meist als lokale Hautreaktion mit Rötung und mildem Ekzem; die Ausprägung ließ mit der Zeit nach. Topische Glukokortikoide zu deren Behandlung wurden von 96 % der Kinder in der Interventionsgruppe versus rund zwei Drittel unter Plazebo eingesetzt. Schwere unerwünschte Wirkungen (ohne Berücksich-

tigung der Reaktionen im Rahmen der Provokation) traten unter Intervention bei 8,6 % der Kinder versus 2,5 % unter Plazebo auf; eine Anaphylaxie bei 7,8 % versus 3,4 %. Als mit der Therapie assoziiert wurde die Anaphylaxie bei 1,6 % unter Intervention und keinem Kind unter Plazebo eingeschätzt.

Schlussfolgerung der Autorinnen und Autoren: Rund ein Drittel der Kinder erreichte auch unter Plazebo den primären Endpunkt, einige von ihnen „verloren“ ihre Erdnussallergie vollständig. Hier weisen die Autorinnen und Autoren auf eine Studie hin, nach der 29 % der Betroffenen bis

zum Alter von 6 Jahren eine spontane Toleranz entwickeln. Die epikutane Applikation von täglich 250 µg Erdnussprotein führte aber bei etwa zwei Drittel der 1- bis 3-Jährigen mit Erdnussallergie zu einer Toleranzentwicklung, und damit deutlich häufiger als in der Plazebogruppe. Insgesamt vertrugen die Kinder nach Ende der Therapie deutlich höhere Mengen an Erdnussprotein; damit verringerte sich auch das Risiko einer Anaphylaxie nach versehentlichem Verzehr von Erdnuss. Unklar ist, wie lange die epikutane Immuntherapie bei Erdnussallergie dauern sollte, um optimal zu wirken. Dies wird in einer laufenden Studie derzeit geprüft.

Kommentar von Lars Lange:

Die epikutane Immuntherapie (EPIT) ist ein weiterer neuer Therapieansatz in der Behandlung von Nahrungsmittelallergien. Tatsächlich ist das Prinzip faszinierend, denn eigentlich entsteht durch den Kontakt zu Allergenen über entzündete Haut erst eine Sensibilisierung, die aber bei der EPIT auf dem gleichen Wege nun wieder behandelt wird. Der Unterschied besteht in der Anwendung auf zunächst intakter Haut und der dauerhaften Einwirkung, die zur Veränderung der Immunantwort in Richtung einer tolerogenen Antwort führt. Es gibt mittlerweile mehrere Studien, die zeigen, dass das Prinzip funktioniert. Wenn man die Wirkung der EPIT aber mit der schon seit über 2 Jahren in Deutschland zugelassenen, oralen Immuntherapie (OIT) vergleicht, tritt die Wirkung weniger schnell ein. In der schon länger publizierten Studie bei größeren Kindern über 3 Jahre war eine von Jahr zu Jahr zunehmende Wirkung zu beobachten [1]. Die Hoffnung in die EPIT besteht darin, dass besonders bei schwer allergischen Patientinnen und Patienten eine Therapie genutzt werden kann, die weniger risikobehaftet ist als die OIT. Leider zeigt sich auch in der hier dargestellten

Studie eine bedeutsame Rate an Anaphylaxien unter der Therapie. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Kinder die Erdnuss-Pflaster rund um die Uhr tragen, so dass es oft schwierig ist zu differenzieren, ob eine systemische allergische Reaktion im Laufe des Tages mit dem klebenden Pflaster durch eben dieses oder durch eine akzidentelle Exposition von außen verursacht wurde. Verglichen mit der OIT ist aber von einer geringeren Rate an systemischen Nebenwirkungen auszugehen.

Leider wurde die erste Zulassung der EPIT mit Erdnuss von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA aufgrund der ersten Studiendaten zunächst kritisch gesehen, sodass die Firma den Zulassungsantrag zurückzog. Mit einem Set weiterer Studiendaten, zu denen die publizierte Studie gehört, wird hoffentlich in wenigen Jahren ein neuer Anlauf genommen. Es ist sehr zu begrüßen, wenn die Therapie zugelassen wird, sofern sich das Prinzip weiter als erfolgreich erweist. Es ist zu hoffen, dass auch Allergien gegen weitere Allergene, z. B. Kuhmilch, in einigen Jahren auf diesem Wege behandelt werden kön-

nen. Unsere Aufgabe als Allergologinnen und Allergologen wird es dann sein, die unterschiedlichen Therapieformen (reine Meidung und Schulung, teilweise ergänzt um OIT oder EPIT oder eine Kombination beider) den unterschiedlichen Bedürfnissen der Patientinnen und Patienten zuzuordnen.

Dr. med. Lars Lange

GFO-Kliniken Bonn, St. Marien-Hospital
lars.lange@gfo-kliniken-bonn.de

Der Autor des Kommentares hat an einer der Zulassungsstudien für die epikutane Immuntherapie mit Erdnuss als Prinzipal Investigator teilgenommen [1] und als Berater und Referent für DBV und Aimmune gearbeitet.

Literatur:

- 1 Fleischer DM, Shreffler WG, Campbell DE, [...] Lange L [...] et al. Long-Term, Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Epicutaneous Immunotherapy for Peanut Allergy in Children: PEOPLE 3-Year Results. J Allergy Clin Immunol 2020; 146 (4): 863-74

FRAGE AN DEN ALLERGOLOGEN

Erbrechen nach Avocado – kann es eine Allergie sein?

David Wiesenäcker, München

Frage: „Meine 12-jährige Patientin erbreche nach Verzehr von Avocado innerhalb von Minuten. Danach gehe es ihr wieder gut, andere Symptome wie Atemnot und Urtikaria werden auf explizite Nachfrage verneint. Alle anderen Nahrungsmittel werden gut vertragen. Im Frühjahr habe sie oft eine verstopfte Nase.“

Im RAST zeigt sich ein spezifisches IgE auf Avocado mit 10,3 U/ml (Klasse 3), im Pricktest zeigte sich eine Sensibilisierung auf Hasel; Avocado (Prick-to-Prick) war negativ. Latexkontakt bestand bisher ggf. nur durch Aufblasen von Luftballons und Tragen von Einmalhandschuhen, hierbei kam es zu keinerlei Reaktionen.

Wie würden Sie die Familie beraten? Gibt es eine ‚echte‘ Avocado-Allergie überhaupt? Die Familie ist einer Provokation gegenüber eher skeptisch, da das Mädchen jedes Mal nach Avocado erbreche und diese sowieso nicht mehr essen werde.“

Dr. med. David Wiesenäcker antwortet:

Die Avocado (*Persea americana*) ist eine „harte Nuss“, auch wenn sie biologisch viel mehr zu den sogenannten Lorbeer-
gewächsen (*Lauraceae*) zählt. Beim Erhitzen werden Bitterstoffe freigesetzt, sodass die Avocado nur „roh“ zu genießen ist. Dadurch ist die Beantwortung der Frage erschwert, da das Protein im erhitzten Zustand ggf. keine allergische Reaktion zeigen würde, aber „denaturiert“ ungenießbar ist.

Tatsächlich entsteht der Eindruck, dass im Zuge der Globalisierung Nahrungsmittelallergien auf „exotische“ Nahrungsmittel vermehrt auftreten. In den USA zählt die „Avocado-Schnittverletzung“ zu einer der häufigsten Vorstellungsgründe in chirurgischen Notaufnahmen, was indirekt ein Hinweis auf die Verzehrshäufigkeit von Avocados geben könnte [3].



© Gauthierzh / Adobe Stock | generiert mit KI

Zur Ihrer konkreten Frage: Die Patientin hat mehrmalig innerhalb von Minuten nach dem Verzehr von Avocado erbro-

chen, andere Symptome habe sie nicht gezeigt. Folgende Szenarien sind denkbar:

Primäre Nahrungsmittelallergie: Zu erwarten wären andere systemische Reaktionen neben dem Erbrechen, insbeson-

dere nach dem Verzehr verhältnismäßig großer Mengen von Avocado. Die Patientin zeigt keinerlei kutane Reaktionen und/oder andere systemische Reaktionen und hat bisher rezidivierend ausschließlich mit Erbrechen reagiert. Ob das Beschwerdebild reproduzierbar ist, könnte nur eine Nahrungsmittelprovokation zeigen.

Sekundäre Nahrungsmittelallergie: Für Avocado sind Kreuzreaktionen mit Baum-pollen bekannt, allen voran eine Kreuzreaktion mit Birkenpollen, aber auch anderen Frühblühern. Patientinnen und Patienten reagieren häufig mit einem OAS (orales Allergiesyndrom), was in seltenen Fällen auch zu schweren allergischen Reaktionen führen kann. Die verantwortlichen Proteine sind häufiger Auslöser oropharyngealer Symptome bei Melone, Kiwi, Banane, Mango und Avocado.

Außerdem wurde das „Latex-Frucht-Syndrom“ beschrieben. Hierbei kommt es zur Kreuzreaktivität bei Latexallergie. Verdachtsmomente, die auf eine Latexallergie hindeuten, liefern z. B.:

- Missempfindungen beim Tragen von Gummihandschuhen,
- Missempfindungen (Jucken, Schwellungen) beim Geschlechtsverkehr mit Kondomen,
- Unverträglichkeiten bei exotischen Früchten wie Banane, Kiwi oder Avocado,
- geschwollene Lippen nach dem Aufblasen von Luftballons.

Blanco et al. zeigten bereits 1994 bei 17 Patientinnen und Patienten eine Avocado-Hypersensitivität bzw. Kreuzreaktivität, zwei davon zeigten jeweils ebenfalls „nur“ Erbrechen [1].

Denkbar wäre auch ein atypisches FPIES (*food protein induced enterocolitis syndrome*). Die vorhandene Sensibilisierung gegen spezifisches IgE der Avocado

spricht per definitionem gegen das typische FPIES, dennoch wurden Patientinnen und Patienten mit FPIES auf Avocado beschrieben [2].

Zusammenfassung: Aufgrund der mehrfach gleich abgelaufenen klinischen Präsentation ist von einer Nahrungsmittelallergie auszugehen. Die Unterscheidung in primäre/sekundäre Nahrungsmittelallergie ist im Falle der Avocado schwierig und sicher auch nicht abschließend zu beantworten. Einerseits wurden in der Literatur Patientinnen und Patienten beschrieben, die systemisch reagieren; hierzu passt auch die nachgewiesene Sensibilisierung im Labor der beschriebenen Patientin. Andererseits ergeben sich aufgrund der Symptomatik und dem positiven Pricktest auf Haselpollen Hinweise, dass es sich „nur“ um eine sekundäre Nahrungsmittelallergie handelt im Sinne einer Kreuzreaktion.

Goldstandard in der Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie ist eine doppelt verblindete Nahrungsmittelprovokation. Abgesehen davon, dass die Patientin keine Avocado mehr essen mag, ist davon auszugehen, dass sie wieder mit Erbrechen reagieren würde, sodass auf eine Provokation verzichtet werden kann.

Die nachträgliche Bestimmung von Bet v 2 und Phl p 12 könnte als Hinweis einer Profilin-Sensibilisierung ggf. weiteres Licht ins Dunkel bringen. Profileine sind unter anderem für Kreuzreaktionen zwischen Pollen, Nahrungsmitteln und Latex verantwortlich. Bis zu 20 % der Personen mit einer Pollenallergie weisen eine Sensibilisierung gegenüber Profilinen auf. Die Betroffenen zeigen saisonale Allergiesymptome und zusätzliche allergische Symptome auf Melone, Banane, Avocado und andere Obst- und Gemüsesorten. Bekannt ist dieses Phänomen auch bei den sogenannten Rosengewächsen und

LTP-Sensibilisierungen (LTP: Lipid Transfer Proteine), was in der Klinik z. B. bei Reaktionen auf Pfirsich (Pru p 3) äußerst relevant ist.

Das Risiko einer schweren Anaphylaxie erscheint, auch aufgrund der begrenzten Möglichkeit des akzidentellen Verzehrs von Avocado bei einer 12-Jährigen, eher unwahrscheinlich. Die Patientin will und sollte Avocado meiden. Die Indikation zum Mitführen eines Adrenalin-Autoinjektors muss mit der Familie meines Erachtens individuell diskutiert werden.

Die Diagnostik und das therapeutische Management einzelner Nahrungsmittel wie der Avocado können aufgrund fehlender direkter „Risikomarker“ herausfordernd sein. Die Präsentation der klinischen Variabilität illustriert auch einer der wenigen in der Literatur beschriebenen Fallberichte der „Avocado-Allergie“ [4].

Dr. med. David Wiesenäcker

Kinderarztpraxis im Lehel,
Gemeinschaftspraxis
Dr. Schweighart & Dr. Wiesenäcker
Maximilianstr. 56 | 80538 München
kinderarztpraxisimlehel@gmx.net

Literatur:

- 1 Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Avocado hypersensitivity. *Allergy* 1994; 49(6): 454–459
- 2 Cherian S, Neupert K, Varshney P. Avocado as an emerging trigger for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121(3): 369–371
- 3 Farley KX, Aizpuru M, Boden SH et al. Avocado-related knife injuries: Describing an epidemic of hand injury. *Am J Emerg Med* 2020; 38(5): 864–868
- 4 Ito A, Ito K, Morishita M, Sakamoto T. A banana-allergic infant with IgE reactivity to avocado, but not to latex. *Pediatr Int* 2006; 48(3): 321–323

SERIE QUARTHEFT: FRAGE AN DIE ALLERGOLOGIN

Allergie der Mutter – Haustier für die Tochter?

Maïke Pincus, Berlin

Frage: „Eine Mutter, die schon seit der Kindheit unter allergischer Rhinokonjunktivitis mit Asthma auf zahlreiche Pollenallergene und Hausstaubmilben leidet, sprach mich kürzlich darauf an, dass ihre 8-jährige Tochter so gerne ein Haustier hätte. Sie selbst sei nicht auf Tierhaare allergisch, sie habe aber Sorge, dass ihre Tochter, die bisher keine Allergien entwickelt habe, durch die Tierexposition ein erhöhtes Risiko für Allergien habe. Schließlich habe die Tochter durch die allergische Mutter eine genetische Prädisposition. Was raten Sie in diesem Fall?“

Maïke Pincus antwortet: Als Erstes und Wichtigstes: Ein großes Lob an die Kindsmutter, die sich differenziert mit dem Thema Tierhaltung und Allergie vor der Anschaffung eines Tieres auseinandersetzt und Rat sucht.

Kurz vorab zur Terminologie. Das Wort Tierhaarallergie ist im eigentlichen Sinne falsch. Allergien entstehen gegen bestimmte Eiweißstrukturen, die die Tiere im Speichel, Urin oder in ihren Schuppen exprimieren. Durch das Lecken des Fells haften diese Eiweiße am Fell und an den Haaren. Somit können auch die Haare allergische Symptome auslösen, sind aber nicht das ursächliche Problem.

Derzeit ist immer noch nicht abschließend geklärt, inwieweit Haustiere Einfluss auf die Entstehung von Allergien haben. Die bisherigen Untersuchungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Die Studien weisen darauf hin, dass Tierhaltung auf dem Land oder auf einem Bauernhof, vor allem im frühen Lebensalter präventiv sein kann. Auch die Anzahl der gehaltenen Tiere scheint eine Rolle zu spielen. Hier zeigt sich: Je mehr Tiere vorhanden sind, desto besser ist der präventive Effekt! Die Angaben schwanken, teilweise ist in den Studien von 3 Hunden und mindestens 5 bis

7 Katzen die Rede. Durch die Haltung mehrerer Tiere kann ein „Mini-Farm-Effekt“ erzielt werden [1]. Ein allergiepräventiver Effekt lässt sich jedoch in „real life“ nicht garantieren.

Fraglich bleibt somit, ob aus allergologischer Sicht etwas gegen die Anschaffung eines Haustieres spricht. Hier wird zwischen der Anschaffung einer Katze und der Anschaffung eines Hundes unterschieden. Während Familien mit allergischer Vorbelastung von der Anschaffung einer Katze abgeraten wird, gilt dies für die Anschaffung eines Hundes aktuell nicht [2].

Wenn überhaupt, käme somit eher ein Hund als Haustier infrage. Dafür könnte dann auch sprechen, dass es aktuelle Berichte gibt, wonach es bei manchen Rassen, wie zum Beispiel dem Golden Doodle, inzwischen Züchtungen gebe, die weniger allergieauslösende Eiweiße exprimieren bzw. weniger Haare verlieren. Ob und inwieweit dies zutrifft, muss jedoch erst Gegenstand künftiger Studien sein. Es existiert jedoch noch ein weiteres Argument, welches im konkreten Fall gegen die Anschaffung eines Haustieres spricht. Die Kindesmutter selbst ist bereits an einer allergischen Rhinokonjunktivitis und einem Asthma bronchiale er-

krank und hat somit ein höheres Risiko, eine Tierallergie zu entwickeln. Im „worst case“-Szenario würde sich die Familie einen Hund anschaffen und er würde ein geliebtes Familienmitglied. Anschließend würde die Kindsmutter eine Allergie gegen den Hund entwickeln und käme in die Situation, aus Selbstgesundheitsfürsorge das Tier zu meiden bzw. abzuschaffen. Die dadurch entstehende psychoemotionale Last und Dynamik zu riskieren, halte ich nicht für lebensklug.

Fazit: Sätze die Familie in meiner Sprechstunde, würde ich von der Haltung eines felltragenden Tieres abraten.

Maïke Pincus

Kinderarztpraxis Karow
Bucher Chaussee 1–3 | 13125 Berlin-Karow
hallo@kinderarzt-karow.de

Literatur:

- 1 Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell A-C, Adlerberth I, Rudin A, Saalman R et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. PLoS One. 2018;13(12):e0208472.
- 2 Kopp MV, Muche-Borowski C, Abou-Dakn M, Ahrens B, Beyer K, Blümchen K et al. S3 guideline Allergy Prevention. Allergol Select 2022;6:61–97.

Eltern- und Kinderinformationen als Flyer

Mit den Eltern- und Kinderinformationen werden Jugendliche und Eltern sowie jüngere Kinder mit jeweils eigenen Informationen in unterschiedlichem Sprachstil und einem speziellen Layout angesprochen. Die Flyer vermitteln Informationen zu ausgewählten Krankheitsbildern.

Die Flyer können von der **Homepage der GPA** direkt auf ein mobiles Endgerät heruntergeladen werden. Probieren Sie es aus!



Elternratgeber der GPA

Die Elternratgeber erscheinen viermal jährlich in der Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“. Als PDF's zum Download angelegt, sollen sie das Informationsbedürfnis der betroffenen Familien befriedigen und offene Fragen zur Prävention, Diagnose und Therapie von allergischen Erkrankungen klären.

Die Inhalte entsprechen dem Wissensstand zum jeweiligen Zeitpunkt der Veröffentlichung. Einzelne Aussagen können inzwischen ganz oder teilweise überholt sein.

Die Elternratgeber wurden mit dem **Digital Health Heroes Award 2023** ausgezeichnet.



Der eNewsletter

Wichtige Informationen exklusiv für Mitglieder

Der eNewsletter wird alle zwei Monate per Mail an alle Mitglieder der Gesellschaft versendet. Der eNewsletter berichtet über interessante wissenschaftliche Publikationen, aktuelle Entwicklungen und Strömungen aus dem Bereich der Pädiatrischen Allergologie und Umweltmedizin, über Veranstaltungen der GPA sowie der regionalen Arbeitsgemeinschaften und vermittelt wichtige Informationen für die Mitglieder der Gesellschaft.



Der eNewsletter ist ausschließlich Mitgliedern der GPA vorbehalten und informiert mit kurzen Anlesern, die über Links zu ausführlichen Informationen im Internet führen.



DER PNEUMOLOGISCHE FALL

Wieso nicht minimalinvasiv statt offen?

Bronchoskopie bei ösophagotrachealem Fistelrezidiv

Nadine Friedrich, Kristina Stamos, Christoph Meissner, Katrin Weber, Katja Nemat und Christian Vogelberg, Dresden

Wir berichten über einen mittlerweile 17-jährigen Jungen, der in der 35. Schwangerschaftswoche geboren wurde und eine VACTERL-Assoziation, eine Ösophagusatresie mit Ösophagotrachealfistel Typ IIIb nach Voigt hatte. Postnatal entwickelte er eine bronchopulmonale Dysplasie. Nach operativer Versorgung der Ösophagusatresie und Fisteldurchtrennung erfolgte die Betreuung zunächst hauptverantwortlich über die Frühgeborenenambulanz. Eine Röntgen-Breischluck-Untersuchung im Alter von 3 Jahren war ohne auffälligen Befund gewesen. Aktuell erfolgte aufgrund eines nun therapierefraktären Hustens die Vorstellung zur weiterführenden Diagnostik in unserer Klinik.

Anamnese

Im Kleinkind- und frühen Grundschulalter erkrankte der Junge gehäuft an respiratorischen Infekten, insbesondere obstruktive Bronchitiden, aber auch Pneumonien, die teils röntgenologisch gesichert und stationär behandelt wurden. Eine Empfehlung zur weiterführenden kinderpneumologischen und immunologischen Abklärung wurde seitens der Eltern zunächst nicht weiterverfolgt. Im Verlauf der Grundschulzeit nahm die Infektfrequenz deutlich ab. Im Teenageralter entwickelte der Junge eine Gräserpollenallergie mit allergischer Rhinokonjunktivitis und ein gemischtförmiges Asthma bronchiale. Unter der Behandlung mit Fluticasonpropionat in niedriger bis mittlerer Dosierung und Salmeterol ließ sich das Asthma zunächst gut einstellen. Bodyplethysmografisch bestand kontinuierlich eine leichtgradige restriktive Ventilationsstörung, die teilweise auch konstitutionell erklärbar war und ansonsten auf die Vorgeschichte zurückgeführt wurde.

Schließlich trat im Verlauf eine weitere Symptomatik mit therapierefraktärem, lageabhängigem Husten im Liegen bzw. nachts auf. Die Intensivierung der Asthma-Medikation auf Fluticason-

Abbildung 1. Computertomogramm des Thorax, Sagittalschnitt



Darstellung des luftgefüllten, dilatierten Ösophagus mit winziger Ausziehung auf Höhe von BWK 4 (siehe Pfeil)

Abbildung 2. Computertomogramm des Thorax, Transversalschnitt

Darstellung der Ösophagusfistel (siehe Pfeil)

der basalen Lingula und im Mittellappen basal, zudem eine Thoraxasymmetrie mit Volumenminderung rechts und einzelnen pleuralen Verkalkungen rechts. Der Ösophagus bildete sich, vor allen Dingen im oberen und mittleren Drittel, dilatiert luftgefüllt ab. Außerdem ließ sich eine winzige Ausziehung nach ventral in Höhe BWK 4 mit korrespondierendem Korrelat an der Trachealhinterwand nachweisen (Abb. 1, Abb. 2).

Bronchoskopisch wurde im mittleren Drittel der Trachea eine Fistelöffnung sichtbar, die sondiert werden konnte. Eine zweite kleinere Fistelöffnung in proximaler Nähe war ebenfalls darstellbar. In der Ösophagoskopie war die Fistelöffnung ca. 20 cm ab Zahnreihe zu sehen. Mit Methylenblau-Färbung konnte die durchgehende Verbindung zur Trachea nachgewiesen werden.

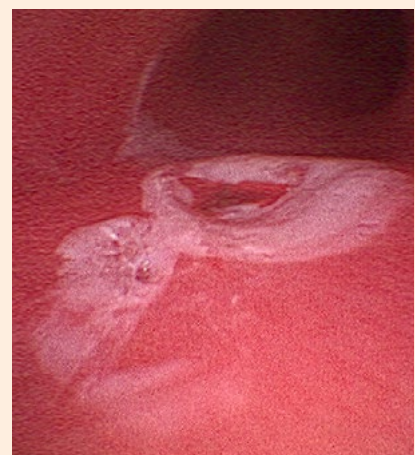
propionat /Formoterol sowie Tiotropiumbromid und Montelukast führte nicht zur gewünschten klinischen Verbesserung, sodass der Junge zur weiterführenden pneumologischen und immunologischen Diagnostik in unser Zentrum überwiesen wurde.

Aktueller Nachweis der Fistel

Das aufgrund der restriktiven Ventilationsstörung durchgeführte CT der Lunge ergab diskrete narbig streifige Verdichtungen beidseits im basalen Unterlappen sowie

Lokale Therapie

Bei insgesamt langstreckigem Fistelverlauf und Adaptation der Fistelwand erfolgte die Entscheidung zur lokalen Behandlung mit 50 %-Trichloressigsäure. Diese wurde auf einem kleinen, von Hand

Abbildung 3 a-c. Bronchoskopische Therapie des Fistelrezidivs**a** Darstellung der Fistel**b** Erste Trichloressigsäure-Instillation**c** Vollständige Instillation

zurechtgeschnittenen Tupfer, der im Rahmen der starren Endoskopie mit der optischen Zange gehalten wurde, 3-mal hintereinander für jeweils 30 Sekunden in den Fistelgang eingeführt und aufgetragen. Dabei wurde streng darauf geachtet, dass kein Kontakt zu anderem Gewebe entstand, um Nekrosen zu vermeiden.

Eine Kontrolle 2 Monate später zeigte den Verschluss der kleinen Fistelöffnung (diese war nicht mehr sondierbar), sowie einen inkompletten Verschluss der großen Fistel. Diese wurde nun mittels flexibler Endoskopie mit einem Einmal-Endoskop und einem mit Trichloressigsäure getränkten Tupfer verschlossen (Abb. 3a–c). Als Tupfer wurde ein Mikrotupfer aus der Zahnmedizin verwendet, der auf den abgeschnittenen Ansatz einer Schlinge für die flexible Endoskopie aufgesetzt wurde.

Aktuell befindet sich der Junge in der Nachkontrolle, die Hustenepisoden bestehen nicht mehr. Der Lungenfunktionsbefund ist unverändert.

Diskussion

Die Ösophagusatresie mit ösophagotrachealer Fistel ist eine seltene Fehlbildung (1:2500 bis 1:4500). Zu den schweren Komplikationen nach operativem Fistelverschluss mit Rekonstruktion der Ösophaguspassage zählen Fistelrezidive. Diese treten nach Primärversorgung mit einer Häufigkeit zwischen 3 % und 20 % auf [2].

Die Versorgung eines ösophagotrachealen Fistelrezidivs kann eine therapeutische Herausforderung darstellen. Es sind neben chirurgischen Interventionen verschiedene endoskopische Techniken beschrieben (Histoacryl- oder Fibrinverklebung, Laser- oder Elektrode-epithelialisierung). Eine Firstline-Therapie

hat sich aufgrund von geringen Patientenzahlen, kurzen Nachbeobachtungszeiten und verschiedenen Techniken bisher nicht etabliert [1].

Wir sahen bei unserem Patienten nach dem chemisch induzierten Verschluss keine unerwünschten Effekte in Ösophagus oder Trachea. In einer Fallserie von 12 Kindern (7 Jungen und 5 Mädchen) mit Fistelrezidiv und Anwendung derselben Methode traten bei 10 Kindern ebenfalls keine Komplikationen auf. Bei zwei Kindern kam es postinterventionell zum Bronchospasmus sowie zur Pneumonie. 8 von 12 Patientinnen und Patienten erhielten 2–3 Eingriffe bis zum endgültigen Fistelverschluss [1].

In unserem Fall war die minimal-invasive tracheoskopische Instillation von 50 %iger Trichloressigsäure eine erfolgreiche Methode. Diese nicht-operative Behandlungsmethode kann bei entsprechenden Voraussetzungen in Erwägung gezogen werden. Dazu gehört ein langstreckiger Fistelverlauf mit ausreichender Fistelgangoberfläche, idealerweise mit anliegender Kontaktfläche der Fistelwandung. Die Applikation der Trichloressigsäure kann mittels starrer Endoskopie und optischer Zange unter Sicht erfolgen, alternativ über ein flexibles Einmal-Endoskop mit Einführung des getränkten Tupfers. Das Aufträufeln der Trichloressigsäure direkt über den Arbeitskanal des Endoskops hat den Nachteil, dass die Dosierung nicht in gleicher Weise fein vorgenommen werden kann, ferner bei engem Fistelgang dieser nicht optimal sondiert werden kann. In jedem Fall muss der Kontakt des übrigen Gewebes außerhalb des Fistelbereichs zur Trichloressigsäure aufgrund der stattfindenden Verätzung strikt vermieden werden.

Eine Aufrauung des Gewebes, z. B. durch Bürsten der Schleimhaut vor Auftragen

der Trichloressigsäure ist nach unserer Erfahrung zumindest bei langstreckigen Fistelgängen nicht zwingend notwendig, bei kurzem Fistelverlauf möglicherweise empfehlenswert. In der Literatur sind zu dieser Technik einzelne Fallserien beschrieben [1, 2].

Kristina Stamos

Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden
kristina.stamos@ukdd.de

Literatur

- 1 Lelonge Y, Varlet F, Varela P et al. Chemocauterization with trichloroacetic acid in congenital and recurrent tracheoesophageal fistula: a minimally invasive treatment. *Surg Endosc* 2016; 30(4): 1662–6.
- 2 Ling Y, Sun B, Li J et al. Endoscopic interventional therapies for tracheoesophageal fistulas in children: A systematic review. *Front Pediatr* 2023; 11: 1121803.

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (42)

Nicht nur griechische Mythologie

Defekte bei Ikaros, Helios und Aiolos

Volker Wahn, Berlin

Wer hat nicht als Kind mit Begeisterung griechische Heldensagen verschlungen? In der Medizin waren einige der griechischen Figuren Namensgeber für immunologische Faktoren, deren Keimbahnmutationen zu zum Teil lebensbedrohlichen Immundefekten führen. Auf somatische Mutationen, die unter anderem mit B-ALL assoziiert sein können, wird hier nur kurz in Abbildung 7 im Zusammenhang mit Isoformen eingegangen.

Namensgeber

Zur Erinnerung seien hier kurz die mythischen Figuren genannt, von denen die Namen stammen:

- Ikaros: Sohn des Daidalos, kam beim Flug mit selbstgebaute Flugobjekt aus Wachs der Sonne zu nah
- Helios: Sonnengott, Sohn des Hyperion
- Aiolos: Windgott, Sohn des Hippotes

Natürlich werden wir hier keine griechischen Sagen diskutieren, sondern die bisher bekannten Fakten zu den monogenen Defekten dieser drei Faktoren. Zu dieser homologen Gen-Gruppe zählen auch Eos (Göttin der Morgenröte) und Pegasos (lat. Pegasus, geflügeltes Pferd), bei beiden sind aber bisher keine Im-

mundefekte beschrieben. Heterozygote Pegasos-Mutationen (Ikaros-Zinkfinger-5-[IKZF5]-Mutationen) wurden bisher nur im Zusammenhang mit einer hereditären Thrombozytopenie beobachtet [5].

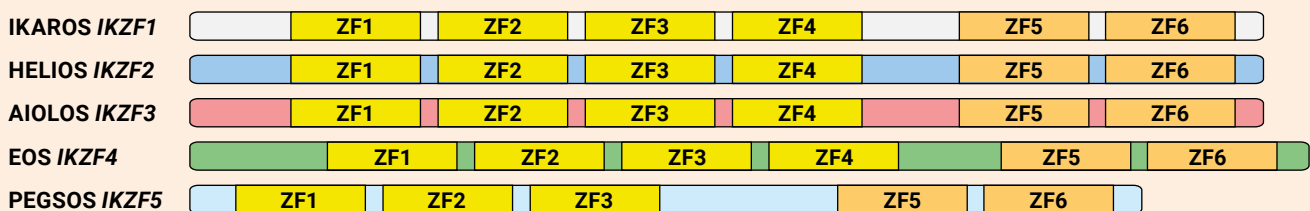
Bevor wir uns mit den einzelnen Defekten befassen, soll die biologische Funktion dieser Molekülgruppe erläutert werden. Alle sind Transkriptionsfaktoren und an der frühen Entwicklung verschiedener lymphohämatopoetischer Zellen beteiligt [7], wobei Pegasos in der DNA eine atypische Bindungsstelle erkennt und somit etwas aus dem Rahmen fällt. In Anbetracht dieser Rolle der IKZF wird verständlich, dass es bei genetisch bedingten Funktionsverlusten zu einem Immundefekt kommt. Der erste Hinweis kann eine

B-Lymphopenie mit progressiver Hypo-/Agammaglobulinämie sein, wodurch es leicht zur Fehldiagnose eines CVID (Common Variable ImmunoDeficiency) kommen kann.

Genstruktur

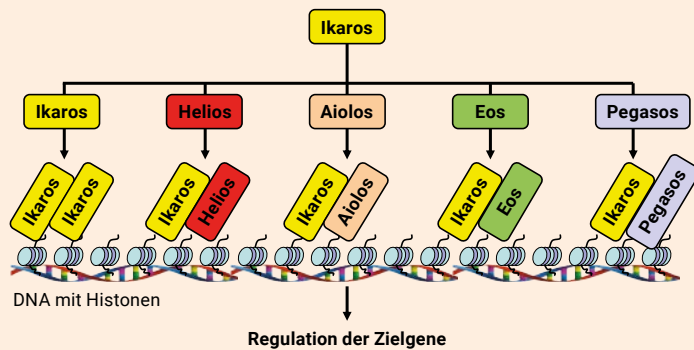
In Abbildung 1 wird grob die Domänenstruktur der Ikaros-Zinkfinger-Familie dargestellt. Abbildung 2 zeigt die Dimerisierung, Abbildungen 3 und 4 die Expression des Ikaros-Zinkfinger-Gens in verschiedenen Entwicklungsstadien lymphozytärer Zellen. Die Rolle von Ikaros bei der Transkription wird in Abbildung 5 beschrieben, während Abbildung 6 einen Einblick in die Genregulation gibt.

Abbildung 1. Struktur des Ikaros-Zinkfinger-Gens



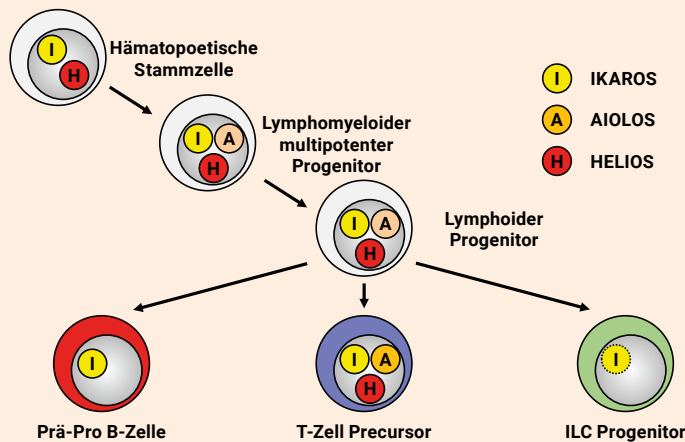
Die Domänen ZF1-4 (ZF = Zinkfinger) sind für die DNA-Bindung verantwortlich, ZF5-6 für die Dimerisierung. Zum Begriff: Zinkfingerproteine können an DNA binden. Der Name beschreibt, dass die Proteine eine Fingerform mit α -Helix und β -Faltblattstruktur besitzen, die über ein internes Zinkmolekül stabilisiert werden. Bei Pegasos fehlt die ZF4 Domäne. Um die Dinge nicht zu kompliziert zu machen, wird hier auf die grafische Darstellung der Strukturen verschiedener Isoformen (z. B. 8 bei Ikaros) verzichtet. In Abb. 7 wird kurz darauf eingegangen. Pathogene Mutationen bei IKZF1-3 können den jeweiligen Zinkfingerdomänen zugeordnet werden.

Abbildung 2. Ikaros-Zinkfinger-Familie: Dimerisierung



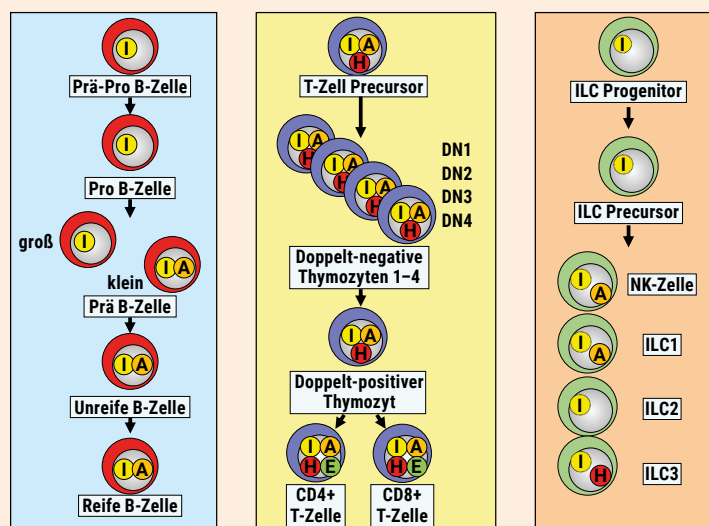
modifiziert nach Affar et al. 2023 [1]

Abbildung 3. Ikaros-Zinkfinger-Familie: Expression



modifiziert nach Read et al. 2021 [7]

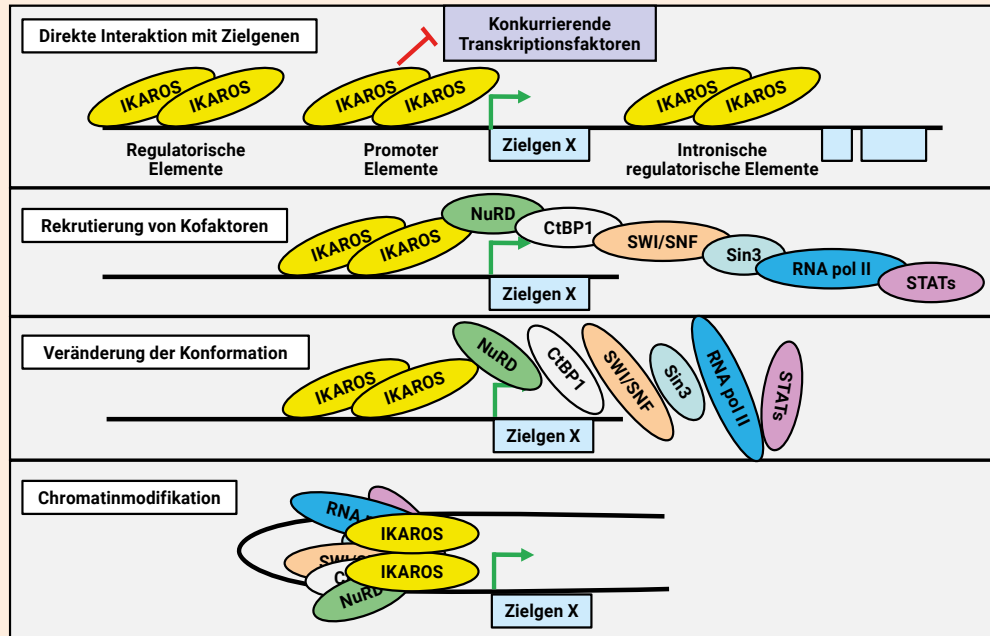
Abbildung 4. Ikaros-Familie: Expression 2



modifiziert nach Read et al. 2021 [7]

Abbildung 5. Ikaros-Zinkfinger: Transkriptionale Rollen

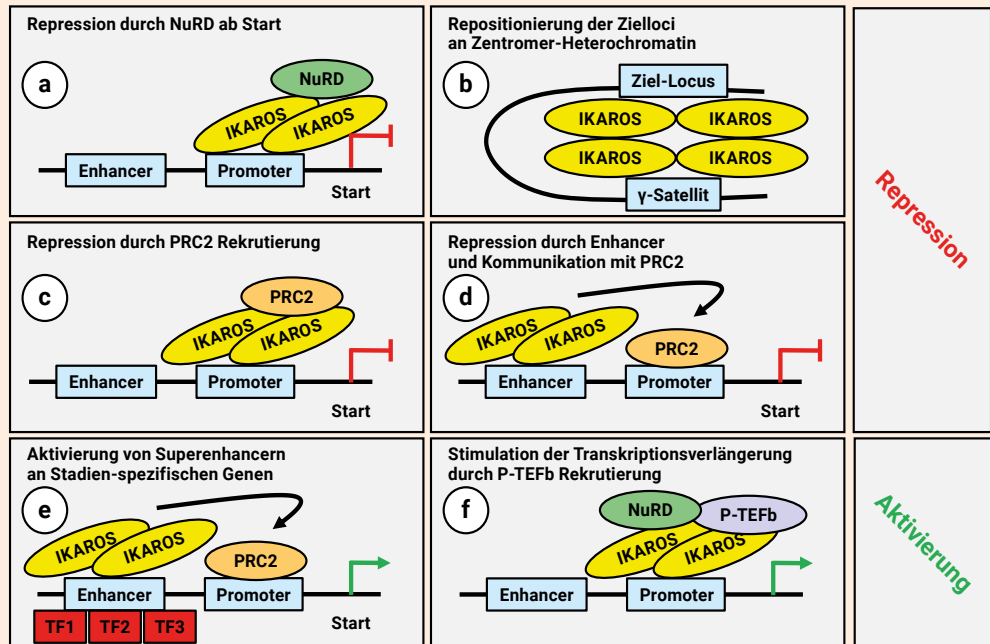
Mitglieder der Ikaros-Familie (zur Vereinfachung ist hier nur Ikaros gewählt) üben eine transkriptionale Kontrolle durch eine Reihe von DNA- und Chromatin-abhängigen Mechanismen aus. Alle Familienmitglieder interagieren direkt mit DNA und assoziieren sich mit entsprechenden Genloci. Dadurch wird eine Locus-spezifische Kontrolle ausgeübt, und zwar zum einen über die Hinzuziehung von verschiedenen Kofaktoren (Abkürzungen sind nicht weiter erläutert), zum anderen durch Verdrängung anderer konkurrierender transkriptionaler Regulatoren. Nach Veränderung der Konformation dieser Faktoren wird eine Chromatinmodifikation im Bereich des Zielgens möglich.



modifiziert nach Read et al. 2021 [7]

Abbildung 6. Ikaros-Familie: Genregulation

Wie beeinflussen Proteine der Ikaros-Familie die Genexpression? Verschiedene Mechanismen sind mit a-f gekennzeichnet, wobei a-d eine Repression bewirken, e-f eine Aktivierung. **a** Ein Ikaros-Protein rekrutiert NuRD (nucleosome remodeling deacetylase) hin zu der transkriptionalen Startsequenz, um die Zielgenexpression zu unterdrücken. Dies hängt von der remodelierenden Funktion von NuRD ab. **b** Ikaros-Proteine binden sowohl an Zielgene wie auch an γ -Satelliten-DNA-Sequenzen (= lange im Tandem angeordnete DNA-Wiederholungen), um stummgeschaltete Gene zum Zentromer-Heterochromatin zu repositionieren. **c** Nach Bindung an Zielgene rekrutieren Ikaros-Proteine PRC2 (Polycomb repressive complex 2), was eine Stummschaltung von Genen in Thymozyten bewirkt. **d** Ikaros-Proteine binden an Enhancer-Genen nicht-hämatopoetischer Zellen und verhindern deren Aktivierung. Dazu wird PRC2 an den Promoter gebunden. **e** Ikaros-Proteine binden an Superenhancer B-Zell-spezifischer Gene gemeinsam mit anderen transkriptionalen Regulatoren. Dies ist notwendig für eine effiziente stadienspezifische Aktivierung. **f** Die Bindung von Ikaros-Proteinen und NuRD führt zur Rekrutierung von P-TEFb (positive transcription elongation factor b) und PP1a (Protein Phosphatase 1a) an Startsequenzen, wodurch eine transkriptionale Elongation ermöglicht wird.



modifiziert nach Heitmann et al. 2018 [2]

Ikaros-Defekte

Physiologische Isoformen, die durch alternatives Spleißen zustande kommen können [1], führen nicht zu einem Immundefekt, sofern sie alle funktionellen Charakteristika behalten, mögen aber mit der Entwicklung von Leukämien zusammenhängen (s. Abb. 7). Anders verhält es sich bei pathogenen Keimbahnmutationen im *IKZF1*-Gen [4]. Hierbei zeigt sich ein breites klinisches Manifestationsspektrum mit bakteriellen und viralen Infektionen, Autoimmunität, Atopie, Lymphoproliferation und hämatologischen Malignomen. Derzeit werden vier verschiedene Varianten (3 LOF, loss-of-function, 1 GOF, gain-of-function) unterschieden, bei denen eine gewisse Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu erkennen ist [4]; diese werden im Folgenden kurz dargestellt.

IKZF1-Haploinsuffizienz (*IKZF1* HI)

Die ersten heterozygoten Mutationen wurden alle im Bereich der DNA-bindenden Domänen ZF1-4 bereits 2012 beschrieben, inzwischen sind mehr als 60 Patientinnen und Patienten bekannt [4]. Mutationen (Missense/Deletionen) führen funktionell zu einer Haploinsuffizienz (bedeutet: Zur vollen Funktion des Genprodukts sind zwei funktionierende Allele erforderlich). Klinisch fallen vor allem schwere bakterielle Infektionen und/oder Immundysregulation auf. 5% der Betroffenen entwickeln Malignome. Asymptomatische Trägerinnen und Träger von Mutationen wurden identifiziert. Immunologisch steht ein B-Zell-Mangel mit progressiver Hypogammaglobulinämie im Vordergrund, CD8⁺-T-Zell Expansion und niedrige Werte für NK-Zellen sind möglich. Therapiemaßnahmen orientieren sich am klinischen Schweregrad [4, 10]: IgG-Ersatz, Immunsuppression, in Einzelfällen Stammzelltransplantation.

IKZF1-Dimerisierungsdefekte (*IKZF1* DD)

2020 wurden dann auch heterozygote Mutationen in den Dimerisierungsdomänen ZF5-6 beschrieben, die eine Haploinsuffizienz für Homo- und Heterodimerisierungen zur Folge haben. Nur Monomere können noch an DNA binden. Klinisch stehen Zytopenien/Evans-Syndrom und hämatologische Malignome (T-ALL, Burkitt-Lymphom) im Vordergrund. Die Infektneigung ist geringer als bei der oben diskutierten Haploinsuffizienz. Immunologisch zeigen sich auch hier B-Lymphopenie und Hypogammaglobulinämie. Therapeutisch kommen in erster Linie IgG-Ersatz und immunsuppressive Maßnahmen in Betracht.

IKZF1 dominant-negative Mutationen (*IKZF1* DN)

Auch diese Mutationen sind in heterozygotem Zustand relevant: Durch pathogene Mutationen in einem Allel wird die DNA-

Bindung des Wildtyp-Allels verhindert. Klinisch kann es in den ersten Lebensjahren wie beim SCID (Severe Combined ImmunoDeficiency) zu opportunistischen Infektionen wie PCP (Pneumocystis-Pneumonie) kommen, aber auch zu einer T-ALL [4]. Eine sklerosierende Cholangitis durch Cryptosporidien ist möglich. Autoimmunität und Atopie fehlen. Immunologisch findet man einen sehr früh manifesten kombinierten Immundefekt (CID) bei B-, T- und myeloiden Zellen: Agammaglobulinämie mit fehlenden B- und Plasmazellen, bei den T-Zellen eine Vermehrung naiver und Verminderung von Memory-T-Zellen. Therapeutisch kommen neben einer PCP-Prophylaxe IgG-Ersatz und Stammzelltransplantation zum Einsatz.

Die Auswirkungen bestimmter Isoformen werden in Abbildung 7 noch einmal grafisch erklärt. In Abbildung 8 findet sich ein Überblick über die Folgen von Missense-Mutationen bei Ikaros.

Abbildung 7. Mögliche Rolle von Isoformen am Beispiel Ikaros

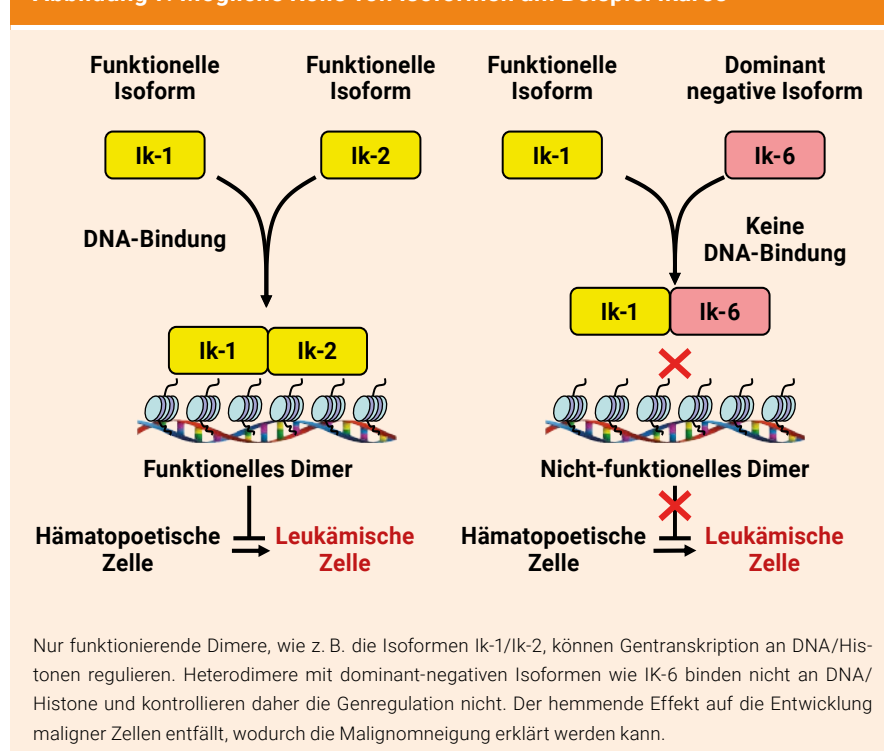
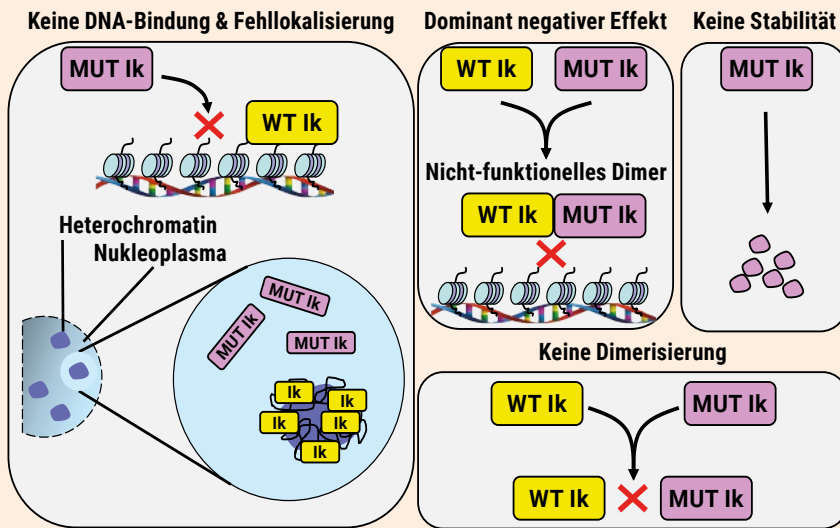


Abbildung 8. Auswirkungen von Missense-Mutationen auf die Funktion von Ikaros



Mutationen (MUT Ikaros) können DNA-Bindung verhindern, während der Wildtyp (WT Ikaros) dazu noch in der Lage ist. Konsequenz daraus kann eine Fehllokalisierung und funktionelle Haploinsuffizienz sein. Bei dominant-negativen Mutationen wird auch die Bindung des Wildtyps verhindert. Andere Mutationen beeinträchtigen die Stabilität des Genprodukts oder die Bildung von Dimeren.

modifiziert nach Affar et al. 2023 [1]

Heterozygote *IKZF1*-GOF-Mutation

Dieser Verlaufsform liegt pathogenetisch ein gesteigerte Ikaros-Bindung an DNA zugrunde. Klinisch dominieren Atopie sowie Zeichen der Immundysregulation, insbesondere Autoimmunität, aber auch Lymphoproliferation. Malignome sind bisher nur bei einem Patienten beschrieben [4]. B-Zellen und Immunglobulinspiegel sind normal, T-Zellen weisen phänotypisch verschiedene Veränderungen wie TH2-Dominanz und Fehlen von Effektor Tregs auf, dies bei normaler Proliferation. Therapeutisch kommen verschiedene Immunsuppressiva zum Einsatz, in wenigen Fällen auch IgG-Ersatz, bei dem bisher einzigen Fall mit Malignom eine Stammzelltransplantation.

Helios (*IKZF2*) LOF-Defekte (heterozygot, homozygot)

Hetemäki et al. beschrieben **heterozygote** verstümmelnde Mutationen bei *IKZF2* bei einem Vater und seiner Tochter [3].

Diese heterozygote Mutation hatte zur Folge, dass die Heterodimerisierung mit Ikaros oder Aiolos nicht möglich war, ebenso wenig eine Beteiligung am Komplex für die Chromatin-Remodellierung. Klinisch zeigten die Betroffenen Atemwegsinfektionen, Soor, mukosale Ulzera und Lymphadenopathie. Die reduzierte Expression von Helios führte zu chronischer T-Zell Aktivierung bei Effektor- und regulatorischen T-Zellen mit gesteigerter Zytokinproduktion sowie starker Verminderung von MAIT-Zellen (Mucosal-associated Invariant T-Cells). Insgesamt muss der Defekt als kombinierter Immundefekt (CID) angesehen werden.

Shahin et al. berichteten über einen 17-jährigen Iraner mit schweren Atemwegsinfektionen mit Bronchiektasen, dazu Ge-
deihstörung, Kleinwuchs, Osteopenie und Hypothyreose [8]. Bei der genetischen Untersuchung fand sich eine **homozygote** Missense-Mutation bei *IKZF2*. Das

Genprodukt Helios war fähig zur Dimerisierung und DNA-Bindung, konnte aber nicht mit anderen Partnern bei der epigenetischen Remodellierung von Chromatin interagieren, so etwa beim Zugang zum IL-2-Locus. Immunologisch fanden die Autoren eine progressive B-Lymphopenie mit Hypogammaglobulinämie sowie in konventionellen T-Zellen eine gestörte Aktivierung und Proliferation. Einstufung somit als CID. In Tregs allerdings war die IL-2-Produktion gesteigert vermutlich als Folge der fehlenden Repression durch Helios.

Später wurden weitere 6 Patientinnen und Patienten mit **monoallelischen** *IKZF2*-Keimbahnmutationen beschrieben (1 Nonsense, 4 Missense), klinisch mit Autoimmunität oder EBV-assoziiierter Hämophagozytose [9]. Immunologisch zeigten die Betroffenen eine Hypogammaglobulinämie sowie Verminderung follikulärer Helfer-T-Zellen und NK-Zellen. Proinflammatorische Gene waren hochreguliert, begleitet von T-Zell-Rezeptor-Aktivierung und T-Zell-Erschöpfung.

Kausale Therapien sind bisher nicht bekannt, sodass man sich auf symptomatische Maßnahmen konzentrieren wird.

Heterozygote dominant-negative *IKZF2* Mutationen

Neben oben genannten LOF-Mutationen wurde eine Tandem-Gen-Duplikation (Domänen ZF2 und 3) und eine Missense-Mutation in der DNA-bindenden ZF2-Domäne von Helios berichtet [6]. Das klinische Bild unterschied sich von dem der oben genannten Mutationen. So zeigten die Patientinnen und Patienten multiple syndromale Auffälligkeiten. Immunologisch waren B- und T-Lymphopenie teilweise vorhanden, die Repression der IL-2-Genexpression war gestört. Eine Heterodimerisierung mit Ikaros oder Aiolos war nicht möglich. Spezifische

Therapien können auch hier bisher nicht empfohlen werden, sodass nur symptomatische Maßnahmen, abhängig von der klinischen Problematik, in Betracht kommen.

Aiolos (IKZF3) Defekte

Aiolos ist ein weiterer wichtiger Partner von Ikaros. Eine besondere Aufgabe kommt ihm zu beim Übergang von großen zu kleinen Prä-B-Zellen, wobei Aiolos die beiden Komponenten des Prä-B-Zell Rezeptors (VpräB und Lambda5) herunter reguliert. Auch in T-Zellen werden verschiedene Funktionen von Aiolos mit gesteuert, wobei dessen Bedeutung in T-Zellen geringer ist [11]. Schließlich wird auch die terminale Reifung von NK-Zellen mit gefördert. Wie bei Ikaros gibt es auch bei Aiolos-Defekten zwei genetische Varianten. Unsere aktuellen Kenntnisse basieren auf der Beschreibung von knapp 20 Patientinnen und Patienten sowie einzelnen asymptomatischen Carriern. Für Gendefekte im *IKZF3*-Gen sind bisher zwei Varianten bekannt:

Heterozygote LOF-Mutationen (dominant-negativ)

Diese wurden alle im Bereich der DNA-bindenden Domänen beschrieben. Die meisten, aber nicht alle, üben einen dominant-negativen Effekt aus. Klinisch leiden die Betroffenen an rezidivierenden bakteriellen, mykobakteriellen und viralen Infektionen, u. a. mit EBV und anderen Herpesviren. Bei einer spezifischen Mutation haben mehrere Patientinnen und Patienten auch eine PCP entwickelt. Mehrere Fälle mit Malignomen, meist Lymphomen, sind bekannt, wogegen Autoimmunität im Gegensatz zur Haploinsuffizienz (s. unten) bisher nicht beschrieben wurde. Immunologisch findet man bei einem großen Anteil der Betroffenen eine B-Lymphopenie, B-Zell-Dysfunktion und Hypogammaglobulinämie. IgA kann erhöht sein. Weitere Details

finden sich bei Yamashita und Morio [11]. Eine Standardtherapie kann derzeit nicht empfohlen werden, je nach Klinik und Immunologie kommen IgG-Ersatz, Antibiotika, PCP-Prophylaxe und Stammzelltransplantation in Betracht.

Haploinsuffizienz (HI)

Beschrieben sind hierbei Missense und verstümmelnde hypomorphe Varianten außerhalb der DNA-bindenden Domänen. Bei den Betroffenen stehen Zeichen der Immundysregulation im Vordergrund

[11]. So wurden verschiedene Autoimmunerkrankungen und eine Reihe atopischer Manifestationen beschrieben. Die Infektionsanfälligkeit ist gesteigert, allerdings bisher ohne relevante virale oder opportunistische Infektionen. Malignome sind bisher nicht bekannt. Immunologisch können B-Lymphopenie, auch bei Memory-B-Zellen, und Hypogammaglobulinämie vorkommen. Therapeutisch wird man sich an Klinik und Immunologie orientieren, um Autoimmunität und Atopie zu kontrollieren.

Tabelle. Zusammenfassung zentraler Aspekte				
Gen	Genprodukt	Varianten	Klinik (kurz)	Immunologie (kurz)
IKZF1	Ikaros	Haploinsuffizienz	Infektionen, Malignome	Progressive B-Lymphopenie
	Ikaros	Dimerisierungsdefekte	Autoimmunität, Malignome	Progressive B-Lymphopenie
	Ikaros	Dominant-negative Mutationen	Opportunistische Infektionen wie SCID, T-ALL	Agammaglobulinämie, wenig Memory-T-Zellen
	Ikaros	Heterozygote GOF-Mutation	Atopie, Autoimmunität, Lymphoproliferation	TH2-Dominanz, keine Effektor-Tregs
IKZF2	Helios	Heterozygote/monoallelische LOF-Mutation	Infektionen, Ulzera, Lymphadenopathie, Autoimmunität, Hämophagozytose	CID, chronische T-Zell-Aktivierung
	Helios	Homozygote LOF-Mutation	Atemwegsinfektionen, Bronchiektasen, Kleinwuchs	Progressive B-Lymphopenie, gestörte T-Zell-Aktivierung
IKZF3	Aiolos	Dominant-negative LOF-Mutationen	Opportunistische Infektionen, Malignome	B-Lymphopenie, Hypogammaglobulinämie
	Aiolos	Haploinsuffizienz	Autoimmunität, Atopie, Infektionen	B-Lymphopenie, Hypogammaglobulinämie

LOF: loss of function, GOF: gain of function; SCID: Severe Combined ImmunoDeficiency; CID: Combined ImmunoDeficiency

Fazit

Es wurde eine neue Gruppe von Immundefekten vorgestellt, die profunden Einfluss auf die Lymphohämatopoese haben.

Vermutlich wird die Zukunft weitere Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapieoptionen bringen. Wir können hier also nur einen Zwischenstand präsentieren (auch als [Video](#) dargestellt).

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Campus Virchow
Klinik m. S.
Pädiatrische Pneumologie und Immunologie
13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur

- 1 Affar M, Bottardi S, Quansah N et al. IKAROS: from chromatin organization to transcriptional elongation control. *Cell Death Differ* 2023, Aug 24
- 2 Heizmann B, Kastner P, Chan S. The Ikaros family in lymphocyte development. *Curr Opin Immunol* 2018; 51: 14–23
- 3 Hetemäki I, Kaustio M, Kinnunen M et al. Loss-of-function mutation in IKZF2 leads to immunodeficiency with dysregulated germinal center reactions and reduction of MAIT cells. *Sci Immunol* 2021; 6(65): eabe3454
- 4 Kuehn HS, Boast B, Rosenzweig SD. Inborn errors of human IKAROS: LOF and GOF variants associated with primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2023; 212(2): 129–136
- 5 Lentaigne C, Greene D, Sivapalaratnam S et al.; NIHR BioResource; Frontini M, Freson K, Turro E. Germline mutations in the transcription factor IKZF5 cause thrombocytopenia. *Blood* 2019; 134(23): 2070–2081
- 6 Mohajeri A, Vaseghi-Shanjani M, Rosenfeld JA et al. Dominant negative variants in IKZF2 cause ICHAD syndrome, a new disorder characterised by immunodysregulation, craniofacial anomalies, hearing impairment, athelia and developmental delay. *J Med Genet* 2023; 60(11): 1092–1104
- 7 Read KA, Jones DM, Freud AG, Oestreich KJ. Established and emergent roles for Ikaros transcription factors in lymphoid cell development and function. *Immunol Rev* 2021; 300(1): 82–99
- 8 Shahin T, Kuehn HS, Shoeb MR et al. Germline bi-allelic mutation affecting the transcription factor Helios causes pleiotropic defects of immunity. *Sci Immunol* 2021; 6(65): eabe3981
- 9 Shahin T, Mayr D, Shoeb MR et al. Identification of germline monoallelic mutations in IKZF2 in patients with immune dysregulation. *Blood Adv* 2022; 6(7): 2444–2451
- 10 Strauss T, Körholz J, Kuehn HS et al. IKAROS-how many feathers have you lost: mild and severe phenotypes in IKZF1 deficiency. *Front Pediatr* 2024; 12: 1345730
- 11 Yamashita M, Morio T. AIOLOS-Associated Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2024; 44(6): 128
- 12 Yamashita M, Morio T. Inborn errors of IKAROS and AIOLOS. *Curr Opin Immunol* 2021; 72: 239–248

Die neue Homepage der GPA

Übersichtliche Informationen auf allen Endgeräten



Die Homepage der GPA (www.gpau.de) wurde einem „face-lift“ unterzogen. Die Startseite ist nun so aufgebaut, dass sie nicht nur auf dem PC, sondern auch auf mobilen Endgeräten – Tablets und Smartphones – übersichtlich und gut lesbar dargestellt wird.

Für den Schnelleinstieg sind die aktuellen News direkt am oberen Bildschirmrand aufgelistet. Die bisherigen Inhalte verbergen sich hinter „Kacheln“, die die wichtigsten Themenfelder der Gesellschaft wiedergeben.

Wie gefällt Ihnen die neue Startseite unserer Homepage?
Wir sind gespannt auf Ihre Rückmeldung.

UMWELTMEDIZIN

Neues zu Luftschadstoffen und Kindergesundheit

Thomas Lob-Corzilius, Osnabrück

Im September 2024 ist ein ausführlicher Artikel „Klimakrise und ihre Bedeutung für Allergien und Lungenerkrankungen bei Kindern“ im Kinder- und Jugendarzt erschienen [2]. Inzwischen sind weitere Untersuchungen insbesondere zur Bedeutung von Luftschadstoffen wie Fein- und Ultrafeinstäube und ihren Auswirkungen nicht nur auf die pulmonale Gesundheit publiziert worden, die nicht in expliziten Medizinjournals erschienen sind. Zwei umfangreiche Veröffentlichungen werden hier kurz dargestellt.



Umweltzonen in Städten und Asthma

In einer vom Berliner Klimaforschungsinstitut MCC (Mercator Research Institute on Global Commons and Climate Change) durchgeführten Studie wurde erstmals der langfristige, auch ökonomische Nutzen städtischer Umweltzonen für die Gesundheit von Kindern epidemiologisch fundiert analysiert. Die Studie wurde in der Fachzeitschrift *American Economic*

Journal: Economic Policy publiziert [1]. Ein wichtiges Ergebnis lautet: Verbringt ein Kind die Zeit im Mutterleib und das erste Lebensjahr in einem Stadtviertel mit ausgewiesener Umweltzone im Vergleich zu einem Viertel ohne Umweltzone, so führt dies bis zum 5. Geburtstag im Schnitt zu 13 % weniger Verschreibungen von Anti-Astmatika. Das Ergebnis stützte sich dabei u.a. auf anonymisierte Patientendaten der größten GKV-Kasse AOK, die etwa ein Drittel der Bevölkerung

abdeckt, sowie auf die vom Umweltbundesamt publizierten Messungen zur Luftqualität. Im Fokus standen die Arzneimittelverschreibungen für eine halbe Million neugeborener Kinder mit Wohnsitz im städtischen Umfeld in den Jahren 2006 (2 Jahre vor Start der ersten deutschen Umweltzone) bis 2017. Verglichen wurde diese „Versuchsgruppe“ mit Geburt vor und nach Einführung des Fahrverbots mit einer „Kontrollgruppe“ von Kindern aus Städten, die erst später eine Umweltzone

einführten und die ähnliche Wetterbedingungen und soziale Strukturen aufwiesen. Damit kann ein Ursache-Wirkung-Zusammenhang analysiert werden.

Über 200 Städte in Europa und Deutschland hatten ab Ende der 2000er Jahre als Reduktionsmaßnahme vor allem gegen hohe Belastungen mit Feinstaub (PM₁₀) und Stickstoffdioxid Umweltzonen eingerichtet. Diese bewirkten ein abgestuftes Fahrverbot für vor allem mit Dieselmotoren angetriebene Autos jenseits bestimmter Abgaswerte – initial Euronorm 1 oder schlechter, später Euronorm 2–3. In der Studie werden die Luftschadstoffgewichungen ausführlich dargestellt. Bestätigt wurden dabei bisherige Erkenntnisse, wonach die Umweltzonen in Deutschland bis 2017 zu 5 % weniger Feinstaubbelas-

tung führten. Sie bewirkten ferner für das Gesundheitssystem eine über 5 Jahre anhaltende deutliche Kostenentlastung, die sich zu 92 % auf Asthma-Präparate konzentrierte. Die Zahl der Verordnungen im Zusammenhang mit Asthma wurde um 13 % gemindert, und zwar überproportional bei hochpreisigen Präparaten, sodass die Kostenersparnis sogar 21 % betrug. Insgesamt belegt die Datenanalyse rund 30 Millionen Euro weniger Arzneikosten bei den durch Umweltzonen geschützten Kindern bis 2017. Allein diese volkswirtschaftliche Ersparnis deckt laut der Studie schon ein Viertel der hypothetischen Nachrüstungskosten für jene 200.000 älteren Diesel-Fahrzeuge ab, die bei Einführung der Umweltzonen nicht einmal die einfachste, rote Plakette bekamen und als erstes vom Fahrverbot betroffen waren.

Die Autorinnen und Autoren waren bemüht, die beschriebene Kausalbeziehung sauber zu isolieren und beschränkten sich bewusst auf einen zeitlichen Ausschnitt von 12 Jahren. Der Nutzen davon, auch nach dem ersten Geburtstag in besserer Luft zu leben, wird nicht mitefassen, auch nicht die vermiedenen Kosten ärztlicher Versorgung sowie alle Einsparungen nach dem 5. Geburtstag – und schon gar nicht der langfristige Nutzen besserer Gesundheit für Bildungserfolg oder Erwerbsperspektiven. Da die erfolgte Analyse 2017 endete, sind die folgenden 7 Jahre bis heute nicht erfasst worden. Dies ist deshalb bedeutsam, weil sich laut Umweltbundesamt die Luftschadstoffbelastung in Deutschland vor allem in den Städten seither weiter gebessert hat (Abb. 1). Somit ist die epidemiologi-

Abbildung 1. Entwicklung der PM_{2,5}-Jahresmittelwerte und des Average Exposure Indicators (AEI)

Mittelwerte über ausgewählten Messstationen im jeweiligen Belastungsregime im Zeitraum von 2010–2023

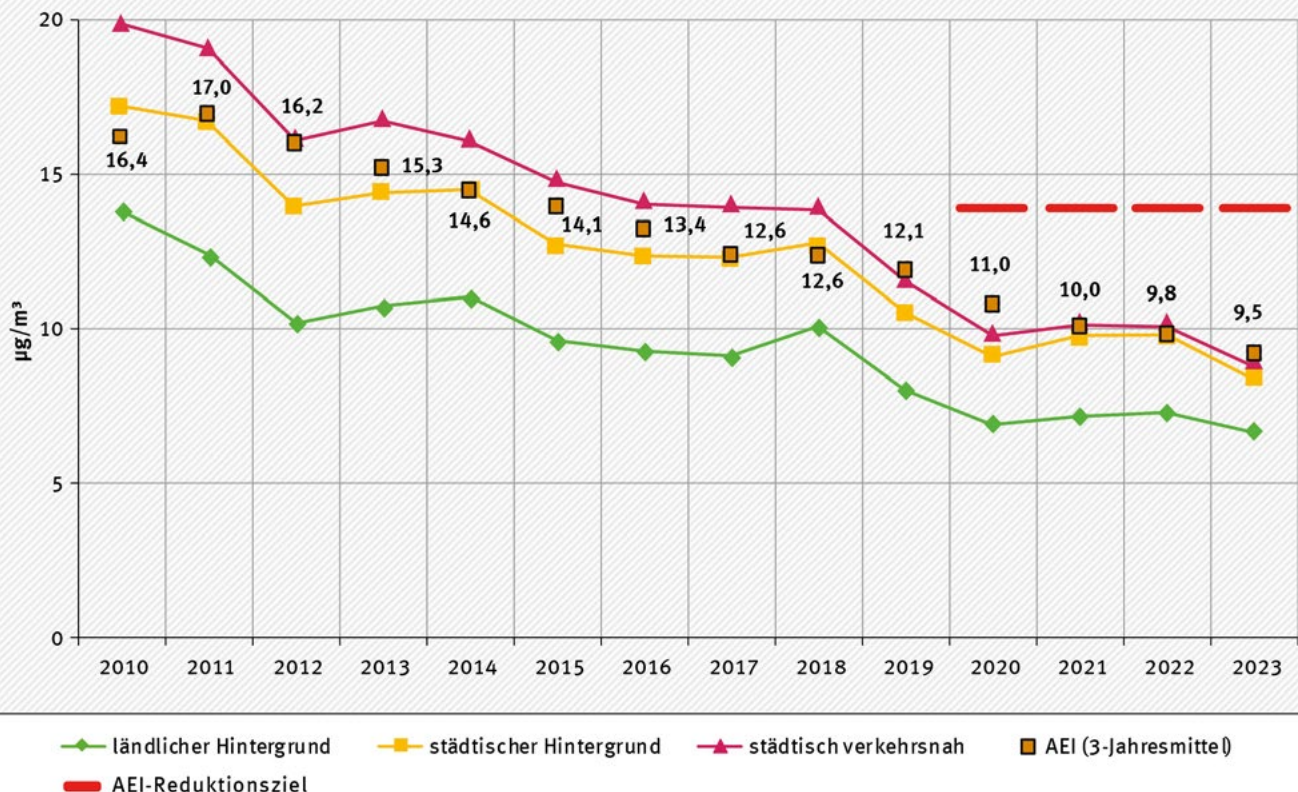
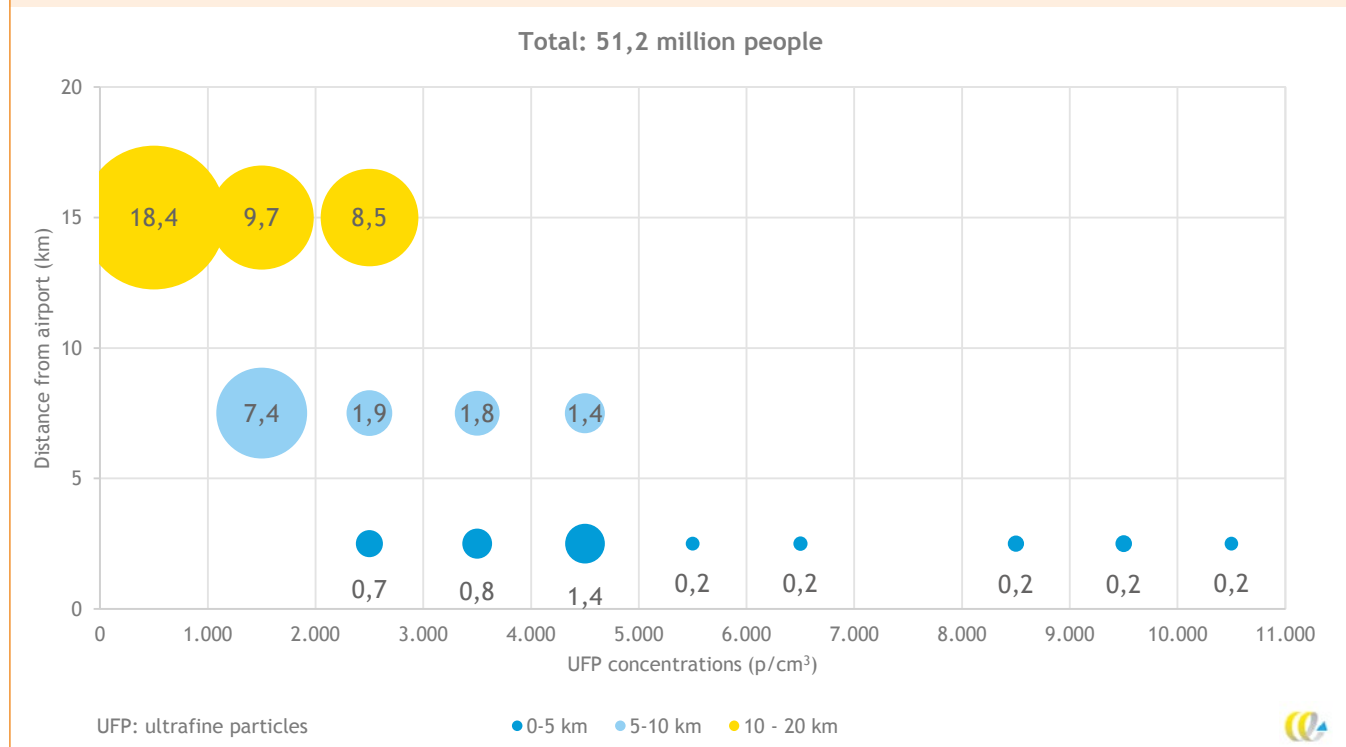


Abbildung 2. Ultrafeinstaubbelastung in der Umgebung von großen Flughäfen

Gesamtzahl (in Mio) der Personen, die im Gebiet der berücksichtigten europäischen Flughäfen Ultrafeinstaub ausgesetzt sind, der dem Flugverkehr entstammt. Angegeben sind die Konzentrationen im Verhältnis zur Entfernung zum Flughafen



Quelle: van Seters et al. EC Delft 2024, mit frdl. Genehmigung [3].

sche Schlussfolgerung plausibel, dass sich dadurch auch der asthmabezogene Arzneimittelverbrauch tendenziell weiter verringert hat.

Luftschadstoffe in der Nähe von Großflughäfen

Ultrafeinstaub (UFP) aus Kerosin im Umkreis europäischer Großflughäfen belastet nicht nur die pulmonale Gesundheit der Bevölkerung, wie eine aktuelle Untersuchung zeigt [3].

Eine erste datenbasierte Abschätzung der gesundheitlichen Auswirkungen von Ultrafeinpartikeln (UFP) im europäischen Luftverkehr wurde im Mai 2024 im Auftrag des europäischen Dachverbands Transport & Environment (T&E) unter dem Titel „Health Impacts of Aviation UFP Emis-

sions in Europe“ von CE Delft publiziert [3]. UFP mit einer Kleinheit von 0,1 µm werden von Flugzeugen vor allem beim Rollen sowie bei Starts und Landungen ausgestoßen, sodass Anwohner in der Nähe von Flughäfen besonders betroffen sind.

Laut der Studie lebt ca. jeder elfte Mensch in Deutschland in einem Umkreis von 20 Kilometern um fünf der größten deutschen Flughäfen. Dort ist er oder sie in besonderem Maße ultrafeinen Partikeln aus dem Luftverkehr ausgesetzt, die vor allem aus schwefelbelastetem Kerosin als Flugzeugbenzin freigesetzt werden. Für die Studie wurden in Deutschland die am stärksten frequentierten deutschen Flughäfen Frankfurt, München, Düsseldorf, Köln/Bonn und Hamburg ausgewählt. Allein im Raum Frankfurt sind 1,8 Millionen Menschen betroffen. In ganz Europa sind

51 Millionen Menschen im Umkreis von 32 Großflughäfen besonderen Gesundheitsrisiken ausgesetzt (Abb. 2).

Bislang werden in Europa nicht regelmäßig UFP-Emissionen aus dem Luftverkehr gemessen und Gesundheitsfolgen erfasst. In der CE Delft-Studie wird erstmals eine orientierende Abschätzung von UFP-Emissionen aus dem Luftverkehr in der Umgebung von 32 europäischen Flughäfen vorgenommen. Auf der extrapolierten Basis tatsächlich gemeldeter Fälle im Umkreis des Flughafens Amsterdam-Schiphol kommt die Studie zu dem geschätzten Ergebnis, dass luftfahrtbedingte UFP möglicherweise 280.000 Fälle von Bluthochdruck, 330.000 Fälle von Diabetes und 18.000 Fälle von Demenz verursachen könnten, wenn man die derzeitige Bevölkerungszahl und UFP-Konzentration zugrunde legt.



© zenturio1st / Adobe Stock

Aus der Literatur ist bekannt, dass sich die Feinstaubbelastung auf den menschlichen Körper durch Gewebeschäden auswirkt, die direkt aus der Toxizität des Schadstoffs resultieren, da feine und ultrafeine Partikel vor allem pulmonal in innere Organe, aber z. B. auch über den Tractus olfactorius direkt ins Gehirn gelangen. Aber auch indirekt induzieren und unterhalten UFP systemische Entzündungsprozesse. Die Auswirkungen von UFP-Emissionen sind dabei schlimmer als die von größeren Partikeln wie PM_{2,5} oder PM₁₀, da ihre Oberfläche im Verhältnis zu ihrer Masse größer ist, sodass sie relativ mehr Toxine transportieren können.

CE Delft zitiert etliche Studien, in denen festgestellt wurde, dass Kinder an Tagen mit hohen UFP-Konzentrationen häufiger unter Atemwegssymptomen leiden. Eine kurzfristige Exposition kann somit auch bestehende Atemwegserkrankungen vorübergehend verschlimmern. Bei längerer Exposition mit luftfahrtbedingtem UFP fand sich bei Asthmapatientinnen und -patienten eine erhöhte akute systemische Entzündung und oxidativer Stress. In anderen, meist US-amerikanischen Untersuchungen konnte eine signifikante

Korrelation zwischen UFP-Emissionen aus Flugzeugtriebwerken und erhöhten Raten von Frühgeburten festgestellt werden.

Ausführlich wird in der CE Delft-Publikation der Zusammenhang zwischen der Treibstoffzusammensetzung und den Verbrennungsemissionen analysiert und erläutert. Die Forscherinnen und Forscher zeigen auf, dass die Menge der emittierten Feinstaubpartikel PM₁₀, PM_{2,5} und UFP (PM_{0,1}) entscheidend von der Menge der Aromaten (und aller zyklischen Strukturen) im Kraftstoff und dem Schwefelgehalt des getankten Kerosins abhängt. Als etablierte Methode zu deren Verringerung wird die Hydrobehandlung des Kerosins vorgestellt; dadurch lassen sich die PM-Emissionen von Flugzeugtriebwerken um bis zu 60 % der Anteile und 90 % Masse verringern.

Flugverkehr und Erderwärmung

Neben den Gesundheitsrisiken verursachen die Feinstaubemissionen des Luftverkehrs auch die Bildung von Kondensstreifen, die zur globalen Erwärmung beitragen. Eine Verringerung der Fein-

staubemissionen würde deshalb sowohl der Gesundheit als auch dem Klima zugutekommen.

In Bezug auf die weltweit massiven, als Treibhausgas relevanten CO₂-Emissionen ist der Flugverkehr die klimaschädlichste Form der Fortbewegung. Die ursächliche „Kompensation“ stellt somit seine deutliche Reduzierung und wenn möglich Vermeidung dar. Kurzfristig würde eine internationale Kerosinsteuer dazu beitragen. Schärfer würde ein generelles Verbot von Kurzstreckenflügen greifen, wie es in Frankreich 2022 eingeführt wurde.

Die GPA e. V. hat sich als umweltmedizinische Gesellschaft dafür entschieden, Reisen ihrer Mitglieder innerhalb Deutschlands in der Regel nur noch als Bahnreisen zu finanzieren. Bei notwendigen berufsbedingten Flugreisen sind Kompensationsabgaben für das emittierte CO₂ an Atmosfair oder den BUND e. V. mit seinen Moorprojekten nachprüfbar sinnvoll.

Dr. med. Thomas Lob-Corzilius

Wielandstraße 15 | 49078 Osnabrück
thlob@uminfo.de

Literatur

- 1 Klauber H, Holub F, Koch N, Pestel N, Ritter N, Rohlf A. Killing Prescriptions Softly: Low Emission Zones and Child Health from Birth to School. American Economic Journal: Economic Policy 2024; 16(2): 2020–48 ➔ <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/pol.20210729>
- 2 Lob-Corzilius T. Klimakrise und ihre Bedeutung für Allergien und Lungenerkrankungen bei Kindern. Kinder- und Jugendarzt 2024; 09: 592-698
- 3 van Seters D, Grebe S, Faber J; CE Delft. Health Impacts of Aviation UFP Emissions in Europe. Mai 2024. Verfügbar unter: ➔ https://cedelft.eu/wp-content/uploads/sites/2/2024/06/CE_Delft_220396_Health_Impacts_of_Aviation_def.pdf; Stand 22. Juli 20024

ELTERNRATGEBER

Wie inhaliere ich richtig?

III. Inhalieren mit einem atemzuggesteuerten Dosieraerosol

Thomas Spindler, Friedrichshafen am Bodensee, und Robert Jaeschke, Wangen

Liebe Eltern,

Dosieraerosole sind klein und handlich. Ihre Anwendung ist jedoch sehr komplex und insbesondere jüngere Kinder sind in der Regel nicht in der Lage, die Koordination zwischen dem Auslösen des Sprühstoßes und dem korrekten Zeitpunkt des Einatmens fehlerfrei auszuführen.

Diese häufig auftretenden Koordinationsprobleme können durch den Einsatz atemzuggesteuerter Dosieraerosole (z. B. Autohaler®, Easi-Breathe®) deutlich reduziert werden. Bei diesen Geräten wird der Sprühstoß automatisch genau im richtigen Zeitpunkt (zu Beginn der Einatmung – aber nicht vorher) ausgelöst. Dies erleichtert die korrekte Anwendung erheblich.

Der Einsatz dieser Inhalationsgeräte kann ab dem Alter von etwa 5 Jahren erwogen werden. Ob das Kind mit einem Dosieraerosol korrekt umgehen kann, kann die Ärztin oder der Arzt mit einem Übungsdosieraerosol ohne Wirkstoff überprüfen.

Die Inhalation mit dem Autohaler®

Vorbereitung: Beim erstmaligen Gebrauch des Autohaler® oder wenn der Autohaler® länger als 1 Woche nicht verwendet wurde, müssen vor der Inhalation zwei Sprühstöße manuell ausgelöst werden. Dazu muss der Spannhebel nach oben gestellt und dann der geriffelte Schieber an der Unterseite des Geräts nach vorne geschoben werden, bis ein Sprühstoß austritt. Die Inhalation wird Schritt für Schritt auf der nächsten Seite dargestellt.

Die Inhalation mit dem Easi-Breathe®

Hier handelt es sich um das gleiche Inhalationsprinzip wie bei dem Autohaler® (s. Abbildungen nächste Seite). Der Unterschied besteht darin, dass zum „Laden“ des Geräts lediglich die Schutzkappe heruntergeklappt werden muss. Das Hochstellen des Hebels (s. Autohaler®, Schritt 3) entfällt. Außerdem ist kein „Klacken“ zu hören, wenn der Sprühstoß ausgelöst wird, sondern nur ein leises Strömungsgeräusch des Aerosols.

Fazit

Die Inhalation mit einem atemzuggesteuerten Dosieraerosol ist eine gute Alternative für alle Patientinnen und Patienten, welche die komplexe Form einer „normalen“ Dosieraerosolinhalation nicht beherrschen und z. B. für eine Pulverinhalation noch nicht genügend Sog aufbringen können. Dies ist in der Regel bei Kindern unter etwa 12 Jahren der Fall. Durch die Handlichkeit ist prinzipiell auch der Einsatz als Notfallmedikament möglich.

Dr. med. Thomas Spindler

MVZ der Klinik für Kinder und Jugendliche
Röntgenstraße 2 | 88045 Friedrichshafen
am Bodensee

Dr. sportwiss. Robert Jaeschke

Fachkliniken Wangen |
Waldburg-Zeil Kliniken
Am Vogelherd 14 | 88239 Wangen

Weitere Elternratgeber zu diesem Thema folgen

- I **Teil IV:** Inhalieren mit Pulverinhalatoren
- I **Teil V:** Inhalieren mit einem Kompressionsvernebler (Nassinhalation)

Weitere Informationen

Diesen und **weitere Elternratgeber** finden Sie [hier](#)



Die Inhalation mit dem Autohaler® in 10 Schritten



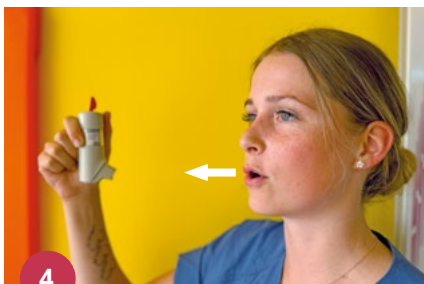
1 Schütteln des Autohaler®



2 Aufstehen; in der Regel wird im Stehen inhaliert. Abnehmen der Schutzkappe. Hierzu wird die kleine „Nase“ hinten an der Schutzkappe nach unten gezogen.



3 „Laden“ des Autohaler® durch Hochstellen des kleinen Hebels an der Oberseite, dabei muss man den Autohaler senkrecht halten.



4 Vollständig ausatmen.



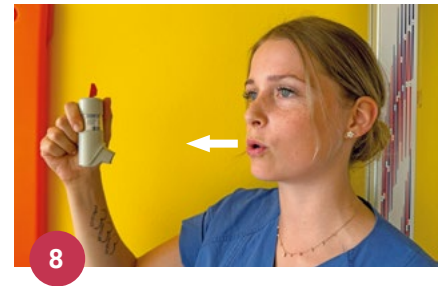
5 Mundstück des Autohaler® in den Mund nehmen, die Schneidezähne darauf legen und mit den Lippen vollständig umschließen. Dabei den Kopf aufrecht halten („Schnüffelstellung“ oder schräg nach oben blicken) und noch nicht wieder einatmen.



6 Langsam, lange und vollständig einatmen (dabei darauf achten, dass möglichst nur durch den Mund und nicht gleichzeitig durch die Nase eingeatmet wird), sodass deutlich das „Klacken“ der Auslösung des Sprühstoßes zu hören ist. Nach dem hörbaren „Klacken“ die Einatmung nicht unterbrechen, sondern weiter langsam einatmen bis zur maximalen Einatmung.



7 Luft anhalten und langsam bis fünf zählen (dabei kann das Mundstück bereits aus dem Mund genommen werden).



8 Das Mundstück aus dem Mund nehmen und durch die Nase oder mit der Lippenbremse wieder ausatmen.

9 Aufstecken der Schutzkappe und hygienisches Verpacken des Autohaler®.

10 Evtl. Ausspülen des Mundraums, etwas essen, trinken oder Zähne putzen (immer bei Kortisoninhalation!), evtl. das Inhalationsstagebuch ausfüllen.

Abbildung. Easi-Breathe®



geöffnet



während der Inhalation

Fotos: © Robert Jaeschke

Für die Abbildungen des Autohaler® vielen Dank an das Team der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden.

PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

VERANSTALTUNGEN / TERMINE

**Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische
Pneumologie und Allergologie Süd e. V.
([↗ AGPAS](#))**

**Kompaktkurs Hyposensibilisierung
11./12. Oktober 2024, München**

Leitung:
Dr. med. Michael Gerstlauer, Augsburg
Weitere Informationen finden Sie [↗ hier](#)

**Westdeutsche Arbeitsgemeinschaft
für Pädiatrische Pneumologie
und Allergologie e. V. ([↗ WAPPA](#))**

**Basiskurs Kinder-Pneumologie
11./12. Oktober 2024, Köln**

Leitung:
PD Dr. med. Thomas Nüßlein
Weitere Informationen finden Sie [↗ hier](#)

**Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische
Pneumologie und Allergologie e. V.
([↗ APPA](#))**

**Kompaktkurs Pädiatrische Allergologie
8./9. November 2024, Wörlitz**

Leitung:
Dr. med. Antje Nordwig, Dresden
Weitere Informationen finden Sie [↗ hier](#)

**Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische
Pneumologie und Allergologie Süd e. V.
([↗ AGPAS](#))**

Jahrestagung

15./16. November 2024, Karlsruhe

Leitung:
PD Dr. med. Olaf Sommerburg, Heidelberg
Dr. med. Markus Kratz, Baden-Baden
Dr. med. Philipp Utz, Hirschberg
Weitere Informationen folgen

**Westdeutsche Arbeitsgemeinschaft
für Pädiatrische Pneumologie
und Allergologie e. V. ([↗ WAPPA](#))**

31. Jahrestagung

29./30. November 2024, Darmstadt

Leitung:
Dr. med. Helen Straube, Darmstadt
Dr. med. Christian Walter, Bad Homburg
Weitere Informationen finden Sie [↗ hier](#)

**Norddeutsche Arbeitsgemeinschaft
Pädiatrische Pneumologie
und Allergologie e. V. ([↗ nappa](#))**

42. Jahrestagung

29./30. November 2024, Oldenburg

Leitung:
Dr. med. Holger Köster, Oldenburg
Weitere Informationen finden Sie [↗ hier](#)

**Norddeutsche Arbeitsgemeinschaft
Pädiatrische Pneumologie
und Allergologie e. V. ([↗ nappa](#))**
Kompaktkurs

Pädiatrische Allergologie 1 – Wissen

10./11. Januar 2025, Oldenburg

Leitung:
Dr. med. Susanne Büsing, Osnabrück
PD Dr. med. Tobias Ankermann, Kiel
Weitere Informationen finden Sie [↗ hier](#)

**Norddeutsche Arbeitsgemeinschaft
Pädiatrische Pneumologie
und Allergologie e. V. ([↗ nappa](#))**
Kompaktkurs

Pädiatrische Allergologie 2 – Handeln

14./15. Februar 2025, Oldenburg

Leitung:
Dr. med. Susanne Büsing, Osnabrück
PD Dr. med. Tobias Ankermann, Kiel
Weitere Informationen können Sie hier
erfragen hillers@b4c-solutions.de

**Norddeutsche Arbeitsgemeinschaft
Pädiatrische Pneumologie
und Allergologie e. V. ([↗ nappa](#))**

7. Neurodermitis-Tag der nappa

5. April 2025, Westerland/Sylt

Leitung:
Dr. med. Ines Gellhaus, Westerland/Sylt
Dr. med. Hans-Jörg Tirpitz, Harrislee
Weitere Informationen können Sie hier
erfragen lemke@b4c-solutions.de

Fortbildungen

[↗ MFA/Pflege Jahreskalender](#)

Schwerpunktthema der nächsten Ausgabe

Herausforderungen beim Management der Nahrungsmittelallergie

Die Ausgabe 01/2025
wird am 7. Januar 2025 erscheinen.

