

# ORALE IMMUNTHERAPIE BEI NAHRUNGSMITTELALLERGIEN IM KINDESALTER

Yannick Perrin, Caroline Roduit

Übersetzer: Rudolf Schlaepfer



Yannick Perrin

<https://doi.org/10.35190/Paediatrica.d.2022.2.2>

## Klinische Fallvignetten

### Fallvignette 1.

#### Orale Immuntherapie bei Erdnussallergie

A. ist ein 10-jähriges Mädchen, das im Alter von 3 Jahren, als sie die Hälfte einer Erdnuss geknabbert hatte, eine anaphylaktische Reaktion erlitt. Es wurde eine Erdnussallergie diagnostiziert. Die Laboruntersuchungen ergaben spezifische IgE auf Erdnuss und das Allergen Ara h 2, mit einem Wert über 100 kU/L. Sie leidet ebenfalls an einer saisonalen allergischen Rhinitis ohne assoziiertes Asthma.

Im Alter von 9 Jahren wurde mit einer oralen Immuntherapie, anfangs mit sehr kleinen Dosen Erdnussprotein begonnen. Am ersten Behandlungstag wurden eine maximale Dosis von 6 mg Protein verabreicht und gut vertragen. In der Folge wurde die Proteindosis über mehrere Monate in Abständen von mindestens zwei Wochen progressiv erhöht. Während dieser Aufdosierungsphase kam es zweimal im Anschluss an die Allergeneinnahme zu einer allergischen Reaktion mit Atembeschwerden, die den Einsatz des Adrenalin Autoinjektors erforderten. Diese beiden Episoden ereigneten sich während der Pollensaison. Die Dosis wurde vorerst reduziert, und konnte in der Folge wieder erhöht werden. Derzeit bekommt das Mädchen täglich eine gut tolerierte Erdnussdosis von 4 g. Sechs Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis (4g Erdnuss) haben die spezifischen Erdnuss-IgE auf einen Wert von 68.2 kU/L abgenommen.

### Fallvignette 2.

#### Orale Immuntherapie assoziiert mit Xolair®

Viggo ist ein 8-jähriger Knabe. Mit 7 Monaten erlebte er eine schwere anaphylaktische Reaktion nachdem er an einer Glace geleckt hatte. Die Abklärung mittels Hauttests in den USA, wo die Familie lebte, bestätigte eine Allergie auf Kuhmilchproteine. Seitdem vermeidet Viggo Milch. Er ist 5-jährig als die Familie in die Schweiz zieht. Der IgE-Spiegel für Kuhmilchproteine beträgt >100 kU/L und für Kasein 78.7 kU/L. Viggo erleidet während dem ersten Jahr in der Schweiz mehrere anaphylaktische Reaktionen, die den Einsatz von Adrenalin und auch Hospitalisationen erforderten. Diese Zwischenfälle traten nach der Einnahme von Nahrungsmitteln auf, die Spuren von Milch enthielten oder das Einatmen von Käse, selbst im Freien. Daneben leidet er an einem allergischen Asthma, das mit zwei Inhalationen Vannair® 200/6 täglich behandelt wird.

Angesichts der anaphylaktischen Reaktionen auf Spuren von Kuhmilchproteinen und des Asthmas, schlagen wir Viggo und seinen Eltern eine orale Immuntherapie mit Kuhmilchproteinen unter einer Behandlung mit Xolair® vor. 3 Monaten nach Beginn des Xolair® wird die Immuntherapie mit Petit-Beurre Biscuits (enthalten gekochte Milch) begonnen. Er trägt die erste Portion eines ½ Petit-Beurre entsprechend 0.5 ml gekochte Milch. Xolair® wird weiterhin verabreicht und die Dosis der Kuhmilchproteine schrittweise erhöht, anfangs in Form von Biscuits, dann von Frischmilch. Viggo erträgt derzeit 3 ml Milch. In der Schule trinkt er irrtümlicherweise einen Schluck Kuhmilch. Es tritt Juckreiz im Mund auf, der durch Antihistaminika gelindert wird. Es sind während der (noch nicht beendeten) Aufdosierungsphase keine weiteren allergischen Reaktionen aufgetreten. Die Asthmatherapie konnte beendet werden.

## Was ist eine Nahrungsmittelallergie?

Nahrungsmittelallergien werden definiert als eine immunologische Reaktion auf die Einnahme eines Nahrungsmittels. Sie unterscheiden sich dadurch von toxischen Reaktionen wie Nahrungsmittelvergiftungen oder nicht-immunologischen Reaktionen wie Unverträglichkeiten. Nahrungsmittelallergien treten oft schon im Kindesalter auf.

Man unterscheidet auf Grund des pathophysiologischen Mechanismus zwei Arten von Nahrungsmittelallergien. Einerseits eine unmittelbare oder IgE-vermittelte Allergie, die akut auftritt, meist innerhalb einer Stunde nach Einnahme des verantwortlichen Lebensmittels. Die Patienten zeigen die typischen Erscheinungen einer Anaphylaxie mit Haut-, Verdauungs-, Atem- und Herz-Kreislaufsymptomen (Urtikaria, Angioödem, Rhinitis, Husten, Atemnot, Hypotonie, ...), je nach Schweregrad der Reaktion. Die allergologische Abklärung bestätigt die Sensibilisierung auf das Lebensmittel durch die serologische Bestimmung spezifischer IgE oder einen positiven Pricktest. Die häufigsten Nahrungsmittel beim Kleinkind sind Milch, Ei und Weizen, bei älteren Kindern dann auch Erdnuss, Steinfrüchte, Fisch und Meeresfrüchte sowie Soja.

Eine weitere, nicht-unmittelbar oder nicht-IgE-vermittelte Allergieart, wie das FPIES (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome), sind die Proktokolitis und Enteropathien. Die klinischen Erscheinungsbilder sind subakut oder chronisch, erscheinen im

Korrespondenz:  
dr.ypperrin@gmail.com

## Fortbildung

Allgemein während dem ersten Lebensjahr und beschränken sich auf den Verdauungstrakt. Die akute Form FPIES zeichnet sich durch heftiges Erbrechen 1-4 Stunden nach Einnahme des verantwortlichen Nahrungsmittels aus, innerhalb von 24 Stunden gefolgt von wässrigem Durchfall. Der Patient wird oft als lethargisch und blass beschrieben. Schwere Formen können zu Dehydrierung und hypovolämem Schock führen. Die allergologische Abklärung (IgE und Pricktest) fällt bei diesen Kindern meist negativ aus. Das Blutbild zeigt in der akuten Phase eine Leukozytose und Neutrophilie. Ist das Kind dem verantwortlichen Nahrungsmittel regelmässig ausgesetzt, kann sich ein chronischer Krankheitsverlauf mit schleichend auftretenden Symptomen entwickeln: Häufiges Erbrechen und Durchfälle, die zu einem Knick in der Wachstumskurve führen können. Der Verlauf ist nach Entfernen des entsprechenden Nahrungsmittels aus der Speisekarte rasch günstig. Die am häufigsten für diese Art Allergie verantwortlichen Nahrungsmittel sind in erster Linie Milch, im weiteren Getreide (Hafer, Reis, Weizen), Soja, Fleisch, Fisch, dann auch gewisse Früchte (Birnen, Banane, ...) und Gemüse (Süßkartoffel, ...).

Es kommen ebenfalls gemischte Formen wie die eosinophile Ösophagitis vor, die beim Kleinkind zu hartnäckigen Refluxsymptomen, Ernährungsschwierigkeiten und Erbrechen führt. Ältere Kinder beschreiben Schluckbeschwerden und Bolusobstruktion. Die Diagnose wird durch Biopsie der Ösophagusschleimhaut gestellt (>15 Eosinophile/Gesichtsfeld). Die am häufigsten verantwortlichen Nahrungsmittel sind Milch, Weizen, Eier, Soja.

### Epidemiologie der Nahrungsmittelallergien

Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergien nimmt seit einigen Jahren eindeutig zu, insbesondere im Kindesalter. Nach den Atemwegsallergien wird die Nahrungsmittelallergie als «zweite Welle der Allergieepidemie» bezeichnet<sup>1)</sup>. Gewisse Studien legen nahe, dass sich die Nahrungsmittelallergien in gewissen Ländern verdoppelt oder gar verdreifacht haben. Nahrungsmittelallergien betreffen derzeit bis zu 10% aller Kinder weltweit und verursachen eine grosse Varietät an leichten bis schweren (anaphylaktischer Schock) Symptomen. Bei Kindern sind Allergien auf Erdnüsse und Nüsse die hauptsächlichste Ursache schwerer allergischer Reaktionen. In Grossbritannien z.B. haben die Erdnussallergien zwischen 1995 und 2016 um einen Faktor 5 zugenommen, mit einer aktuellen Prävalenz von 2.5%<sup>2)</sup>. In einer breit angelegten Studie zur Ursache von Spitalaufnahmen wurde festgestellt, dass die Anaphylaxiefälle in den USA, in Europa und in Australien zunehmen<sup>3)</sup>.

Die Auswirkungen der Nahrungsmittelallergien auf den Alltag sind ebenfalls beträchtlich. Es wurde nachgewiesen, dass Nahrungsmittelallergien bei Kindern erhebliche Auswirkungen auf das allgemeine Gesundheitsempfinden haben, bei den Eltern einen ausgeprägten emotionalen Einfluss haben und zur Einschränkung der familiären Aktivitäten führen<sup>4)</sup>.

### 1. Warum nehmen Nahrungsmittelallergien zu?

Die Tatsache, dass Nahrungsmittelallergien besser diagnostiziert werden, spielt wahrscheinlich eine Rolle, kann aber diese starke Zunahme in den letzten Jahren nicht erklären. Es gibt nicht eine einzige gültige Erklärung für diese Zunahme, vielmehr spielen mehrere Faktoren eine Rolle, wie wahrscheinlich Umweltfaktoren im Zusammenhang mit dem westlichen Lebensstil, aber auch die Umweltverschmutzung, veränderte Essgewohnheiten und der verminderte Kontakt mit Keimen.

### 2. Massnahmen zur Vorbeugung von Nahrungsmittelallergien

Das Allergierisiko ist klar genetisch bedingt und ist eindeutig erhöht, wenn ein Verwandter ersten Grades Allergien hat. Es scheint allerdings, dass Veränderungen der Hautbarriere eine wichtige Rolle beim Erscheinen von Nahrungsmittelallergien spielen. Im Verlaufe des ersten Lebensjahres auftretende Ekzeme werden als wichtiger Risikofaktor für Nahrungsmittelallergien betrachtet<sup>5)</sup>. In dieser Hinsicht sind Massnahmen zur Wiederherstellung der Hautbarriere oder die Behandlung eines Ekzems mögliche Strategien zur Vorbeugung von Nahrungsmittelallergien. Es wurde auch gezeigt, dass die frühzeitige Behandlung mit Dermokortikoiden im Säuglingsalter, die Entwicklung eines Ekzems bis zum Alter von zwei Jahren vermindert<sup>6)</sup>.

### Wie behandelt man Nahrungsmittelallergien?

#### 1. Therapie der Nahrungsmittelallergien

Die Therapie der Wahl ist das absolute Vermeiden des verantwortlichen Nahrungsmittels und die Behandlung der allergischen Reaktionen. Bei leichteren Symptomen werden Antihistaminika verwendet, bei respiratorischen und Herzkreislaufsymptomen ist Adrenalin intramuskulär die Behandlung der Wahl. Kortikosteroide per os oder intravenös können in einem zweiten Schritt ergänzend verabreicht werden. Da ein versehentliches Einnehmen des allergenen Lebensmittels nicht ausgeschlossen werden kann, soll der Patient immer ein Notfallset mit einem Antihistaminikum und, je nach Schweregrad seiner Allergie, einen Adrenalin-Autoinjektor auf sich tragen. Je nach Nahrungsmittel kann ein Ersatz angeboten werden. Bei Kuhmilchallergie z.B. kann man hydrolysierte, kuhmilchproteinfreie Milch vorschlagen. Zudem kann die allergene Wirkung gewisser Nahrungsmittel durch Kochen gehemmt werden. Dies gilt insbesondere für Milch und Ei. Intensives Kochen verändert die Struktur gewisser Proteine, indem die Konformation der Epitope und damit die allergene Wirkung verändert wird. Deshalb vertragen manche Kinder zunächst auch stark gekochte Lebensmittel wie Eier in Kuchen oder Eiernudeln oder Milch in Keksen oder Milchbrot.

Regelmässige Kontrollen durch einen Allergologen sind bei der Betreuung von Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie wichtig. Die Massnahmen zur Allergenkenntnis und die Notfallmassnahmen, wie auch die Behandlungspläne für Kindertagesstätte und Schule müssen regelmässig überprüft und angepasst werden. Regelmässige allergologische Abklärungen

sind ebenfalls wichtig, da Allergien im Kindesalter verschwinden können. Je nach betroffenem Nahrungsmittel und Anamnese können eine serologische Abklärung oder Hauttests wiederholt, und je nach Verlauf orale Provokationstests vorgeschlagen werden. Letztere erlauben es einerseits zu bestimmen, ob immer noch eine Allergie besteht und die Allergenkarrenz weiterhin gerechtfertigt ist, andererseits bei noch bestehender Allergie die Toleranzschwelle zu bestimmen und in gewissen Fällen eine orale Immuntherapie in Erwägung zu ziehen.

Eine Ernährungsberatung wird bei diesen Kindern, insbesondere bei multiplen Allergien, ebenfalls empfohlen.

## 2. Orale Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergien

Nach mehreren Jahren «passiver Betreuung» bestehend aus Allergenkarrenz und Adrenalin bei Anaphylaxie, erlebt die Behandlung der Nahrungsmittelallergien eine Entwicklung, im Sinne proaktiver Vorgehensweisen, wie die orale Immuntherapie (OIT).

Im Verlaufe der letzten Jahre wurde die OIT zu einem wichtigen Forschungsobjekt der Allergiebehandlung. Die Studien fanden vor allem mit auf Erdnuss, Ei und Kuhmilch allergischen Patienten statt. Gemäss den Empfehlungen der *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)* kann diese Art der Behandlung für Nahrungsmittelallergien auf Erdnuss, Ei und Kuhmilch bei Kindern ab dem Alter von 4-5 Jahren empfohlen werden<sup>7)</sup>.

Es gibt weitere Formen der Immuntherapie, sublingual oder als auf die Haut angebrachte Patches, die sich jedoch für die Behandlung von Nahrungsmittelallergien noch im Versuchsstadium befinden.

Die OIT besteht darin, täglich eine kleine Menge des allergenen Nahrungsmittelproteins einzunehmen mit dem Ziel, eine immunologische Toleranz zu erreichen. Im Allgemeinen wird die Dosis des reagierenden Allergens durch einen Provokationstest bestimmt. Die OIT beginnt dann mit einer viel kleineren Dosis, die schrittweise bis zur Erhaltungsdosis erhöht wird. Es gibt derzeit noch kein standardisiertes Protokoll für die Aufdosierung des Allergens. Je nach Studie wurden verschiedenartige Protokolle angewendet.

Bei den meisten Patienten kann durch die OIT eine Desensibilisierung erreicht werden, wie dies eine Metaanalyse zeigt<sup>8)</sup>, doch muss weiterhin täglich eine Allergendosis eingenommen werden. Die Immuntoleranz ist jedoch nicht sehr nachhaltig. Nach 24 Monaten OIT für Erdnüsse vertrugen nur 35% der Patienten Erdnüsse 3 Monate nach Verzicht auf die tägliche Einnahme<sup>9)</sup>. Eine andere Studie zeigt, dass 50% der Kinder, die während 5 Jahren eine OIT für Erdnüsse durchführten, nach 1 Monat Ausschluss von Erdnüssen noch immuntolerant waren<sup>10)</sup>.

Palforzia®, ein das Erdnussallergen enthaltendes Pulver, ist die erste zugelassene OIT bei Erdnussaller-

gie. Es sollte im Verlaufe 2022 in der Schweiz verfügbar sein. Damit wird man bei auf Erdnuss allergischen Patienten ein standardisiertes Produkt anwenden können.

Mehrere Studien geben eine grössere Wirksamkeit der OIT an, wenn diese in frühem Alter begonnen wird<sup>11)</sup>. Neuere Resultate legen nahe, dass es für die Induktion einer Immuntoleranz auf Erdnüsse durch OIT ein günstiges Fenster im Kleinkindesalter gibt<sup>12)</sup>. Diese Studie zeigt, dass der Beginn einer OIT bei auf Erdnüsse allergischen Kindern vor dem Alter von 4 Jahren mit einer höheren Quote an Desensibilisierung und Immuntoleranz verbunden ist.

Obwohl die Mehrzahl der Patienten während einer OIT Nebenwirkungen zeigen, sind diese meist mild und betreffen im Allgemeinen den Verdauungstrakt (Bauchschmerzen, Brechreiz, Erbrechen). Mässige bis schwere Nebenwirkungen sind selten. Allergische Reaktionen auf die OIT sind jedoch häufiger als bei strikter Allergenkarrenz. Das heisst, es wurde bei OIT ein erhöhtes Risiko allergener Reaktionen festgestellt, mit einem dreimal höheren relativen Risiko für anaphylaktische Reaktionen bei OIT gegenüber Allergenkarrenz<sup>13)</sup>.

Bei 2.7% der mit OIT behandelten Patienten trat als Nebenwirkung eine eosinophile Ösophagitis auf. Dies ist mehr als die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung; im Allgemeinen bildete sich die Ösophagitis jedoch bei Absetzen der OIT zurück<sup>14)</sup>.

Es ist wichtig, die verschiedenen Aspekte der OIT mit dem Patienten und der Familie zu besprechen. Es handelt sich um eine Behandlung, die eine grosse Compliance und Motivation erfordert, die täglich über Monate oder Jahre durchgeführt werden muss und das Risiko anaphylaktischer Reaktionen birgt. Dieses Risiko wird ausserdem durch verschiedene, bei Kindern häufige Co-Faktoren wie körperliche Anstrengung oder Fieber, erhöht. Bereits leichte Nebenwirkungen wie oraler Juckreiz und Bauchschmerzen können zu einer Demotivation des Patienten und seiner Familie und schließlich zum Abbruch der Behandlung führen.

Um die OIT zu erleichtern und mögliche Nebenwirkungen zu vermindern, wurden verschiedene Adjuvantien geprüft. Insbesondere wurde eine assoziierte Behandlung mit anti-IgE (Omalizumab) vorgeschlagen<sup>15)</sup>. In einer OIT-Studie mit Kuhmilch und assoziiertem Omalizumab zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich Remissionsrate (Immuntoleranzrate) gegenüber OIT mit Kuhmilch alleine<sup>16)</sup>. Die Beigabe von Omalizumab bei OIT ist aktuell noch eine Off-Label-Behandlung.

Weitere biologische Produkte, wie Dupilumab (Anti-IL4), als Zusatz bei OIT von Nahrungsmittelallergien befinden sich noch im Versuchsstadium.

## Schlussfolgerung

Nahrungsmittelallergien werden immer häufiger, insbesondere im Kindesalter, und führen zu verminderter Lebensqualität und einem erhöhten Risiko schwe-

## Fortbildung

rer allergischer Reaktionen. Die orale Immuntherapie ist die derzeit einzige Behandlungsmöglichkeit für Nahrungsmittelallergien. Es ist jedoch wichtig, mit dem Patienten und der Familie die verschiedenen Aspekte der OIT zu besprechen und das Risiko-Nutzen-Verhältnis für den Patienten abzuschätzen, da es sich um eine Behandlung handelt, die eine grosse Compliance und Motivation erfordert. Die OIT ist eine tägliche Behandlung über eine lange Dauer mit dem Risiko anaphylaktischer Reaktionen. Die Entscheidung, solch eine Behandlung einzuleiten, muss deshalb mit dem Patienten und seiner Familie, nach einer spezialisierten allergologischen Abklärung getroffen werden.

*Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.*

---

## Autorinnen

Dr. med. Yannick Perrin, Cabinet d'allergologie pédiatrique, Lausanne et médecin consultante, service de pédiatrie de l'hôpital d'Yverdon, eHnv  
PD Dr. med. Caroline Roduit, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen, Universitäts-Kinderspital Zürich

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.