

Diplomarbeit

**Nahrungsmittelunverträglichkeiten und -allergien im
Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

Nicole Claudia Rossmann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Landeskrinikum Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, 09. März 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 09. März 2026

Nicole Claudia Rossmann eh.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl bedanken, der es mir, durch die freie Themenwahl möglich gemacht hat, mein Wissen sowohl in der Pädiatrie als auch in der Ernährungsmedizin zu vertiefen.

Danken möchte ich auch meinen Eltern, die mich immer unterstützt und niemals an mir und meinen Träumen gezweifelt haben. Durch euren Rückhalt und euer Vertrauen in mich, kann ich in Zukunft meinen Traumberuf als Ärztin ausüben. Ich möchte mich auch bei meiner Schwester Bianca bedanken, die mich als große Schwester schon immer in allen Lebenslagen unterstützt hat und von klein auf meine Schulter zum Anlehnen war.

Ein besonderer Dank gilt meinem Partner Bernhard, der auch in den herausforderndsten Zeiten des Studiums meine Stütze war und gemeinsam mit mir diese durchgestanden, aber auch die kleinen und großen Erfolge gefeiert hat. Danke für deinen unermüdlichen Support, deine Zeit und den Glauben an mich!

Ein Danke gilt meinen engsten Freund*innen, die mich in meiner Schul- und Studienzeit immer unterstützt haben und mit mir jeden noch so kleinen Erfolg gefeiert haben. Wahre Freund*innen zu haben, auf die man sich immer verlassen und mit denen man seine Freude teilen kann, ist eine der größten Bereicherungen im Leben!

Zusammenfassung

Hintergrund: Nahrungsmittelunverträglichkeiten stellen ein wachsendes Gesundheitsproblem der Bevölkerung weltweit dar und sind im 21. Jahrhundert, nicht nur in medizinischen Kreisen, sondern durch mediale Aufklärungsarbeit, auch in der Gesamtbevölkerung, so präsent wie nie zuvor. Dennoch herrschen, vor allem in der breiten Bevölkerung, Unklarheit und Misskommunikation der einzelnen Begrifflichkeiten rund um diese Thematik. Trotz fortschreitender Erkenntnisse in Bereichen der Diagnostik und Therapie, bleiben Fragen rund um deren Einsatz und Langzeitauswirkungen weiterhin offen. Zudem sind Aspekte hinsichtlich präventiver Ansätze bis dato teilweise ungeklärt.

Methode: In dieser Diplomarbeit wurde im Rahmen einer ausführlichen Literaturrecherche, neben grundlegenden Informationen, die Darlegung des derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Stands der Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Kindes- und Jugendalter, angestrebt. Neben Lehrbüchern, Fachzeitschriftenartikel und Leitlinien, wurden Studien aus der medizinischen Datenbank PubMed herangezogen.

Ergebnisse: Bezogen auf die IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien stehen zum derzeitigen Stand, diagnostisch neben den bereits etablierten Verfahren (Prick-Test, sIgE) innovative Methoden wie die molekulare Diagnostik und der Basophilenaktivierungstest im Fokus der Forscher*innen. Mittelpunkt des langfristigen therapeutischen Vorgehens bildet die Immuntherapie – die Langzeitwirkung bleibt bisher, aufgrund fehlender Studien, ungewiss. Im Bereich der Nahrungsmittelintoleranzen, an den Beispielen Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption, bleibt der H₂-Atemtest weiterhin diagnostisches Mittel der Wahl. Die Zusammenschau der Befunde unter Miteinbeziehung der subjektiven Beschwerdesymptomatik bildet das Zentrum der Diagnostik. Therapeutisch liegt der Fokus weiterhin auf ernährungsmedizinischen Maßnahmen.

Diskussion/Schlussfolgerung: Die Diagnostik und Therapie der NMU stellt eine besondere Herausforderung für Mediziner*innen sowie für Patient*innen und deren Angehörige dar, die ein interdisziplinäres Vorgehen voraussetzt. Trotz neuer

Erkenntnisse der letzten zehn Jahre bleiben weiterhin Fragen rund um diese Thematik offen und bilden die Eckpfeiler für die weitere Forschung.

Abstract

Background: Food hypersensitivity is a rising health problem worldwide and is, not only under medical professionals, but also in the general population, more present than ever. Even though a large part of this topic is explored, there still seems to be a lot of uncertainty and miscommunication, particularly in the general population. Despite growing knowledge regarding diagnostics and therapy, some questions about their use and long-term impacts remain unsolved. Furthermore, key aspects concerning how to prevent food hypersensitivity are, until now, partially unclear.

Method: This thesis tempts to give basic information and the current status of the diagnostic and therapeutic options in the management of food hypersensitivity in pediatric patients. For this review, literature from books, journal articles, medical guidelines and papers from the platform PubMed were drawn together.

Results: In the diagnostic of IgE-mediated food allergy, modern tools like molecular diagnostic and basophile activating test seem promising for the future. Immunotherapy appears to be the therapeutic center of interest, but because of lacking follow-up studies, the long-term outcome is uncertain, until now. Regarding food intolerances like milk intolerance and fructose malabsorption, the diagnostic method of choice is still the hydrogen breath test. The central focus of the diagnostic is the summary of findings with consideration of the subjective symptoms. The priority of the treatment remains on nutritional interventions.

Discussion/Conclusion: Diagnostic and therapy of food hypersensitivity represents a challenge for healthcare professionals, patients and their families which need an interdisciplinary management. Although there have been novel insights concerning food hypersensitivity, there is much more research required.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung | 6 |
| 1.1 | Nomenklatur..... | 8 |
| 1.2 | Nahrungsmittelallergie | 11 |
| 1.2.1 | Epidemiologie | 12 |
| 1.2.2 | Ätiologie | 13 |
| 1.2.3 | Symptome..... | 16 |
| 1.2.4 | Diagnostik..... | 20 |
| 1.2.5 | Therapie..... | 25 |
| 1.2.6 | Vertreter | 28 |
| 1.3 | Nahrungsmittelintoleranz | 32 |
| 1.3.1 | Epidemiologie | 32 |
| 1.3.2 | Ätiologie | 33 |
| 1.3.3 | Symptome..... | 33 |
| 1.3.4 | Diagnostik..... | 33 |
| 1.3.5 | Therapie..... | 35 |
| 1.3.6 | Vertreter | 36 |
| 2 | Material und Methoden..... | 38 |
| 3 | Ergebnisse | 41 |
| 3.1 | Diagnostik der IgE-vermittelten NMA | 41 |
| 3.2 | Therapie der IgE-vermittelten NMA..... | 46 |
| 3.2.1 | Immuntherapie bei IgE-vermittelter Kuhmilchallergie | 46 |
| 3.2.2 | Immuntherapie bei IgE-vermittelter Hühnereiallergie | 47 |
| 3.2.3 | Immuntherapie bei IgE-vermittelter Erdnussallergie | 48 |
| 3.2.4 | Einsatz von Probiotika oder Omalizumab | 49 |
| 3.2.5 | Nebenwirkungen der Immuntherapie bei NMA | 50 |
| 3.3 | Diagnostik der Nahrungsmittelintoleranzen..... | 51 |
| 3.4 | Therapie der Nahrungsmittelintoleranzen | 52 |
| 4 | Diskussion..... | 54 |
| 4.1 | Antworten auf die Forschungsfragen | 54 |
| 4.2 | Einschränkungen zu Inhalt und Methode | 55 |
| 4.3 | Implikationen für Theorie und Praxis..... | 56 |
| 4.4 | Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten | 57 |

| | | |
|---|---------------------------|----|
| 5 | Schlussfolgerungen..... | 58 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 59 |

Abkürzungen und deren Erklärung

| | |
|---------------------------|--|
| AIT | Allergenspezifische Immuntherapie |
| ALDORADO Study | ALlergy Diagnosed by Oral oR DOuble blind food challenge Study |
| ARTEMIS Study | AR101 Trial in Europe Measuring Oral Immunotherapy Success in peanut-allergic children |
| Ara h | Arachis hypogaea |
| AR101 | Präparat der oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie |
| AUC | Area under the curve |
| BAT | Basophilenaktivierungstest |
| bspw. | beispielsweise |
| Bos d | Bos domesticus |
| bzw. | beziehungsweise |
| CH ₄ -Atemtest | Methan-Atemtest |
| CRD | component resolved diagnostic |
| DBPCFC | double blind placebo controlled food challenge |
| EAACI | European Academy of Allergy and Clinical Immunology |
| EAT-Study | Enquiring About Tolerance Study |
| eHF | extensiv hydrolysierte Formulanahrung |
| EPIT | epikutane Immuntherapie |
| etc. | et cetera |
| EuroPrevall-Studie | europäische Studie zur Prävalenz der Nahrungsmittelallergien |
| FM | Fruktosemalabsorption |
| FSME | Frühsommer-Meningoenzephalitis |
| Gal d | Gallus domesticus |
| Gesamt-IgE | Gesamt-Immunglobulin E |
| H ₂ -Atemtest | Wasserstoff-Atemtest |
| iAGE | standardisiertes Produkt der Immuntherapie bei Kuhmilchallergie |

| | |
|----------------------|---|
| i.d.R | in der Regel |
| iFAAM | integrated approaches to food allergen and allergy risk management |
| IgE-Antikörper | Immunglobulin E Antikörper |
| IgE-vermittelte NMA | Immunglobulin E vermittelte Nahrungsmittelallergie |
| i.m. | intramuskulär |
| ITT | Intention-to-treat-Analyse |
| i.v. | intravaskulär |
| KMPA | Kuhmilchproteinallergie |
| LEAP screening study | The Learning Early About Peanut Allergy Screening Study |
| LI | Laktoseintoleranz |
| LINA cohort study | Lifestyle and environmental factors and their Influence on Newborns Allergy risk cohort study |
| MMR(V) | Mumps Masern Röteln (Varizellen) |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NMA | Nahrungsmittelallergie(n) |
| NMI | Nahrungsmittelintoleranz(en) |
| NMU | Nahrungsmittelunverträglichkeit(en) |
| OFC | oral food challenge |
| OIT | orale Immuntherapie |
| ORIMA Studie | Studie zur oralen Immuntherapie bei Kindern mit Kuhmilchallergie |
| PALISADE Studie | Peanut allergy oral immunotherapy study of AR101 for desensitization |
| pHF | partiell hydrolysierte Formulanahrung |
| PISCES Studie | Studie zur oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie |
| P-OIT | peanut oral immunotherapy |
| POSEIDON Studie | Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization Studie |
| PPV | positiver prädiktiver Wert |

| | |
|---------------------|---|
| PreventADALL-Studie | Preventing Atopic Dermatitis and ALLergies in Children Studie |
| PTAH | peanut therapeutic allergoid hydrolysate |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| rOIT | rush oral immunotherapy |
| slgE | spezifisches Immunglobulin E |
| SLIT | sublinguale Immuntherapie |
| SmaCho study | Small Children Oral Immunotherapy study |
| sog. | sogenannt |
| SPT | Skin-Prick-Test |
| STIKO | Ständige Impfkommission |
| tlgE | Gesamt-Immunglobulin E |
| u.a. | unter anderem |
| UAW | unerwünschte Nebenwirkungen |
| WHO | World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation |
| < | kleiner |
| > | größer |
| ≤ | kleiner gleich |
| ≥ | größer gleich |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Terminologie der NMU. Eigene Darstellung in Anlehnung an Cox und Sicherer (13)..... | 9 |
| Abbildung 2: Häufigkeit der betroffenen Organe im Kindesalter in Anlehnung an Dobbertin-Welsch et al. (44)..... | 18 |
| Abbildung 3: Die häufigsten Auslöser einer Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter. Eigene Darstellung basierend auf den Daten von Grabenhenrich et al. (48)..... | 19 |
| Abbildung 4: Auszug aus den häufigsten Auslösern der nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter anhand Daten des Anaphylaxie Registers in Anlehnung an Dölle-Bierke et al. (49)..... | 20 |
| Abbildung 5: Diagnosepfad bei Verdacht auf IgE-vermittelter NMA nach Santos et al. (42)..... | 25 |
| Abbildung 6: Management der IgE-vermittelten NMA in Anlehnung an Santos et al. (54)..... | 26 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Eigene Darstellung in Anlehnung an „Wie kann man Lebensmittelallergien und Lebensmittelintoleranzen unterscheiden“ der OEGE (14)..... | 10 |
| Tabelle 2: Suchwörter der Literaturrecherche | 39 |
| Tabelle 3: Eigene Zusammenfassung der Eckpunkte zum aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie der NMU im Kindes- und Jugendalter basierend auf den in dieser Arbeit genannten Quellen | 53 |

1 Einleitung

Der Konsum von Nahrungsmitteln stellt einen zentralen Punkt des täglichen Lebens dar, doch der bewusste Verzehr unter Beachtung der einzelnen Bestandteile der Nahrung wird im Alltag häufig hintangestellt. Wie wichtig es ist, über die Nahrung, die wir zu uns nehmen, informiert zu sein und wie weitgehend diese unseren Organismus beeinflussen kann, wird besonders bei Vorliegen einer Unverträglichkeit ersichtlich.

Erkrankungen dieser Gruppe bergen nicht nur Limitationen im privaten Bereich wie etwa finanzielle oder soziale Herausforderungen, sondern resultieren auch in einer nennenswerten Belastung des Gesundheitssystems (1). Durch die beträchtliche Anzahl der Betroffenen und die steigende mediale Präsenz sind Begriffe wie Nahrungsmittelintoleranz oder -allergie keine fremden Begriffe mehr in der breiten Bevölkerung. Problematisch scheint dennoch die Unterscheidung einzelner Begriffe und deren häufig fälschlicherweise synonyme Handhabung im alltäglichen Gebrauch (2,3).

Nahrungsmittelallergien sind ein globales, immer mehr in den Vordergrund tretendes, Gesundheitsproblem. In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurde in wissenschaftlichen Publikationen, hinsichtlich der Prävalenz, vermehrt von einem Aufwärtstrend gesprochen (4,5). Die Annahme, dass Nahrungsmittelallergien lediglich eine Herausforderung in den Industriestaaten sind, konnte widerlegt werden (6).

Daten zur Prävalenz der Nahrungsmittelallergien müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Der Mangel an zuverlässigen und aussagekräftigen Daten liegt am diagnostischen Prozedere, das für die Prävalenzbestimmung häufig herangezogen wird. Die doppelblinde placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation fungiert als Goldstandard in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie. Trotz der hohen Aussagekraft dieser Methode wird sie, aufgrund des hohen finanziellen, zeitlichen und personellen Aufwands sowie der Gefahr, eine allergische Reaktion auszulösen, nicht immer umgesetzt. Vielmehr werden im praktischen Alltag, Schilderungen und Einschätzungen von Erziehungsberechtigten oder Betroffenen selbst, als diagnostisches Tool

herangezogen. Dies führt jedoch zu einer falsch hohen Einschätzung der Prävalenz der Nahrungsmittelallergien (7–11).

Eine ähnliche Problematik kann bei den Nahrungsmittelintoleranzen beobachtet werden. Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption sind als Vertreter dieser Gruppe weitläufig bekannt, die Symptomatik wird jedoch häufig mit jener der Nahrungsmittelallergie verkannt oder es erfolgt nach Selbstbeobachtung und -einschätzung ohne weitere Abklärung, die Elimination der verdächtigten Substanz (9,10). Légeret et al. (10) veranschaulichten in einer rezenten, in der Schweiz durchgeführten Studie diese Problematik und zeigte zugleich den womöglich unterschätzten Einfluss der sozialen Medien auf.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen kompakten Überblick über die Thematik der Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu geben. Diese Arbeit soll nicht nur das Interesse von Angehörigen aus dem Gesundheitssektor, sondern auch jenes von Personen ohne medizinischen Hintergrund, wecken. Das ausgewählte Themengebiet bietet durch die, auf den ersten Blick komplexe hierarchische Einteilung und der im Sprachgebrauch uneinheitlichen Verwendung der Begriffe ein großes Potential für die Entstehung von Missverständnissen. Der Titel wurde bewusst gewählt, um die im Alltag oft übliche synonyme Handhabung beziehungsweise deren umgangssprachliche Verwendung aufzugreifen und diese im nächsten Schritt dem im medizinisch-wissenschaftlichen Fachbereich gültigen Begriffsverständnis gegenüberzustellen. Das Hauptaugenmerk dieser Diplomarbeit liegt auf der Fragestellung, die sich mit dem aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie der Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Kindes- und Jugendalter, beschäftigt. Aufgrund des Umfangs der Thematik wurde neben allgemeinen Aspekten, der Fokus auf zwei große Untergruppen zum einen auf die IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie und zum anderen auf die Nahrungsmittelintoleranz, gelegt und anhand bekannter Vertreter, aufgearbeitet.

1.1 Nomenklatur

Zu Beginn der Arbeit wird, um bereits vorab Missverständnisse vorzubeugen, die von der *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, im Folgenden als EAACI abgekürzt, offizielle Terminologie im Hinblick auf die Nahrungsmittelunverträglichkeiten, dargestellt (2).

In einer 2001 veröffentlichten, offiziellen Stellungnahme, präsentierte die EAACI eine einheitliche Nomenklatur für verschiedene allergische Erkrankungen. Laut diesem Dokument wird der Begriff *food hypersensitivity* als Sammelbegriff für unerwünschte Reaktionen (*adverse reactions to food*), die in Zusammenhang mit dem Nahrungsmittelkonsum stehen, empfohlen. Die EAACI sieht eine weitere Unterteilung der Begrifflichkeiten anhand des zugrundeliegenden Pathomechanismus vor. So werden Nahrungsmittelüberempfindlichkeiten, deren Genese immunologisch ist, als Nahrungsmittelallergie (NMA) bezeichnet und solche ohne immunologische Genese, unter dem Begriff *non-allergic food hypersensitivity*, also nicht allergische Nahrungsmittelüberempfindlichkeiten, eingeordnet. Im deutschsprachigen Raum wird in Fachkreisen in der Regel von einer Nahrungsmittelunverträglichkeit (NMU) als Überbegriff für allergische und nicht allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel, gesprochen. Und doch ist es der Begriff der Nahrungsmittelunverträglichkeit, der vor allem in der breiten Bevölkerung für Unklarheit sorgt. Umgangssprachlich wird dieser Begriff häufig synonym zur Nahrungsmittelintoleranz (NMI) verwendet und bewusst von der Nahrungsmittelallergie abgegrenzt (2,12).

Abbildung 1 (siehe Seite 9) zeigt vereinfacht einen Ausschnitt der Terminologie der Nahrungsmittelunverträglichkeiten und bietet zudem, mit den angeführten Beispielen (Hühnereiallergie, Laktoseintoleranz etc.), eine schnelle Orientierungshilfe für die in dieser Diplomarbeit bearbeiteten Unterformen (13).

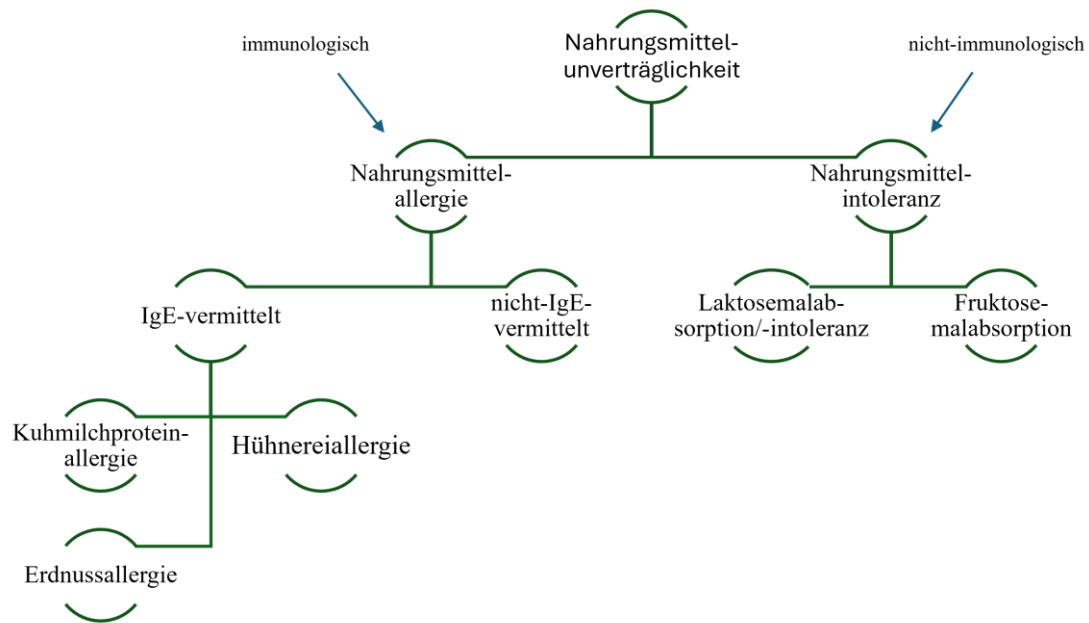


Abbildung 1: Terminologie der NMU. Eigene Darstellung in Anlehnung an Cox und Sicherer (13)

Die uneinheitliche Handhabung der Begriffe wurde bei der Recherche für diese Abschlussarbeit bestätigt. Um Missverständnisse vorzubeugen und den Inhalt auch für fachfremde Personen verständlich aufzubereiten, werden im Folgenden die Begriffe allergische Nahrungsmittelunverträglichkeit bzw. Nahrungsmittelallergie für immunologisch bedingte Reaktionen auf Nahrungsmittel sowie nicht allergische Nahrungsmittelunverträglichkeit für Reaktionen auf Nahrungsmittel, an denen nicht das Immunsystem beteiligt ist, verwendet (2).

Tabelle 1 (siehe Seite 10) gibt einen Überblick über die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale der Nahrungsmittelallergie und Nahrungsmittelintoleranz, die in den folgenden Kapiteln bearbeitet werden.

| | Nahrungsmittelallergie | Nahrungsmittelintoleranz |
|-----------------------------------|---|---|
| bekannte Vertreter | Kuhmilchproteinallergie, Hühnereiallergie, Erdnussallergie | Laktosemalabsorption/ intoleranz, Fruktosemalabsorption |
| Immunsystem beteiligt | ja | nein |
| Ursache | Überreaktion des Immunsystems | Transportstörung, Enzymmangel |
| Alter | in jedem Alter möglich, vor allem in den ersten Lebensjahren | in jedem Alter möglich, vor allem Schulkindalter, Jugendliche, Erwachsene |
| Symptome | Juckreiz, Bauchschmerzen, Atemnot, Schwindel, Angioödem, anaphylaktischer Schock, potenziell lebensgefährlich | Meteorismus, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö |
| Auftreten der Symptome | sofort (IgE-vermittelt) oder verzögert (nicht-IgE- vermittelt) | Stunden nach dem Konsum des auslösenden Nahrungsmittels |
| Diagnostik | Eliminationsdiät, OFC, In-vitro-Diagnostik (SPT, sIgE, CRD, BAT) | Eliminationsdiät, H ₂ - Atemtest, Laboruntersuchungen, Gentest, Biopsie |
| Therapie | strikte Allergenkarenz, Notfalltherapie, Immuntherapie | Vermeidung, Konsum laktose-/fruktosearmer Kost, Supplemente |
| Prognose | Kuhmilch- und Hühnereiallergie häufig temporär, Erdnussallergie häufig persistierend | je nach Ursache variabel, häufig persistierend |

Tabelle 1: Eigene Darstellung in Anlehnung an „Wie kann man Lebensmittelallergien und Lebensmittelintoleranzen unterscheiden“ der OEGE (14)

1.2 Nahrungsmittelallergie

Eine Nahrungsmittelallergie ist eine Immunreaktion auf molekulare Bestandteile der Nahrung. Diese molekularen Bestandteile, auch Allergene genannt, lösen in der Regel keine Reaktion des körpereigenen Immunsystems aus und sind vollkommen harmlos. Allergene können pflanzlicher oder tierischer Herkunft sein und im Sinne einer Überreaktion, individuell unterschiedliche Symptome hervorrufen. Sie kommen ubiquitär, in verschiedenen Formen (z.B. Nahrungsmittel, Hausstaub, Insektengift), in der Umwelt des Menschen vor und gehören überwiegend zur Gruppe der Proteine. Zu einer allergischen Reaktion kommt es, da das Immunsystem, diese in der Regel harmlosen Nahrungsbestandteile, als fremd einstuft und sie bekämpft – eine überschießende Reaktion resultiert (12,15,16).

Um eine allergische Reaktion auszulösen, muss vorab zumindest ein Erstkontakt mit dem Allergen stattgefunden haben – man spricht von einer Sensibilisierung. Eine Sensibilisierung ist nicht mit einer Allergie gleichzusetzen und muss nicht zwingend eine allergische Reaktion zur Folge haben. Der Erstkontakt läuft asymptomatisch ab und erfolgt häufig bereits im Kindesalter. Bei dem Erstkontakt entscheidet das Immunsystem, ob das präsentierte Allergen harmlos ist oder (fälschlicherweise) eine Bedrohung für den Körper darstellt. Wird das Allergen als schädlich eingeordnet, so erfolgt, zum Schutz des Individuums, die Bildung von Antikörpern. Bei erneutem Kontakt kann, muss aber nicht zwingend eine allergische Reaktion stattfinden (12,15,16).

Wird ein Allergen vom Immunsystem als unschädlich eingeordnet, so wird dies in Fachkreisen als Toleranz bezeichnet (12,15,16).

Eine Nahrungsmittelallergie kann, anhand ihres zugrundeliegenden Pathomechanismus, weiter unterteilt werden, in eine IgE-vermittelte und in eine nicht-IgE-vermittelte Form. IgE steht für das Immunglobulin E, dem eine bedeutende Rolle in der Allergologie zukommt. Kategorisiert das Immunsystem einen Nahrungsmittelbestandteil als schädlich, werden in diesem Fall IgE-Antikörper gebildet, die bei erneutem Kontakt, weitere Zellen des Immunsystems (bspw. Mastzellen), zur Ausschüttung von wichtigen Botenstoffen wie Histamin,

alarmieren. Es kommt in kürzester Zeit, Minuten bis wenige Stunden, zum Auftreten von allergischen Symptomen. Im Gegensatz dazu steht, die durch ihren zeitlich verzögerten Ablauf, schwieriger zu diagnostizierende, nicht-IgE-vermittelte NMA, an der keine IgE-Antikörper beteiligt sind. Die Hauptrolle spielen hier eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die sogenannten T-Lymphozyten (2,16). Ergänzend zu allgemeinen Aspekten der Nahrungsmittelallergie, wird in dieser Arbeit hauptsächlich die IgE-vermittelte NMA, als bedeutender Vertreter vor allem im Kindes- und Jugendalter, beschrieben.

1.2.1 Epidemiologie

Wie eingangs bereits erwähnt, scheint die Lücke an reliablen Daten rund um die genaue Prävalenz der NMA mit Fokus auf die Gruppe der IgE-vermittelten NMA, ein zentrales Problem zu sein und bildet einen immer wiederkehrenden Ausgangspunkt neuer Forschungsarbeiten (11).

Osborne et al. (17) zufolge, waren in der Studie über 10% der einjährigen Kinder von einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie betroffen. Die australische Studie, in der unter anderem Nahrungsmittelprovokationen gegen Erdnuss und rohem Hühnerei durchgeführt wurden zeigte, dass von den teilnehmenden Kindern 3,0% an einer Erdnussallergie litten und 8,9% allergisch auf rohes Hühnerei reagierten. Die Prävalenz der IgE-vermittelten Kuhmilchallergie wurde in dieser Studie nicht mittels oraler Nahrungsmittelprovokation erhoben (17).

Die Ergebnisse der 2020 publizierte EuroPrevall-iFAAM-Geburtenkohorte zeigten eine durchschnittliche Rohprävalenz der Nahrungsmittelallergie von 0,8% in den beteiligten europäischen Ländern. Da nicht alle zulässigen Proband*innen Bereitschaft zeigten, an einer Nahrungsmittelprovokation teilzunehmen, wurde unter Beachtung dieser, eine Prävalenzschätzung von 1,4-3,8% vorgenommen (7).

Xepapadaki et al. (18) untersuchten die Häufigkeit des erstmaligen Auftretens der IgE-vermittelten Hühnereiallergie in den ersten zwei Lebensjahren und konnte eine durchschnittliche nicht-adjustierte Inzidenz von 0,84% und eine durchschnittliche adjustierte Inzidenz von 1,23% verzeichnen.

Im Jahr 2015 veröffentlichte Schoemaker et al. (19) eine Studie zur Inzidenz und dem natürlichen Verlauf der, mittels oraler Provokation gesicherten, IgE-vermittelten Kuhmilchallergie in Europa. Es zeigte sich eine Rohinzidenz von 0,44% und eine adjustierte Inzidenz von 0,59%. Des Weiteren konnten unterschiedliche Inzidenzen in den teilnehmenden europäischen Ländern erhoben werden (19).

1.2.2 Ätiologie

Faktoren, die eine NMA begünstigen, konnten bisher noch nicht abschließend geklärt werden und sind Gegenstand der Forschung, weltweit. Die Kenntnis der Risikofaktoren könnte den Dreh- und Angelpunkt in der Prävention der NMA darstellen (20).

Das vollständige Verständnis der NMA würde nicht nur therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen und somit Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen haben sondern ist auch durch die anfallenden Kosten in Bereichen wie Ernährung (bspw. Ersatzprodukte) und medizinische Versorgung (bspw. ambulante und stationäre Aufenthalte) von besonderem sozioökonomischen Interesse (1).

In den letzten Jahrzehnten sind neben der Genetik als bereits bekannter prädisponierender Faktor, auch potenzielle prä- und perinatale Faktoren, die durch die mütterliche Ernährung beeinflusst werden könnten, in den Fokus gerückt. Die Vielzahl an wissenschaftlichen Arbeiten, die sich mit der Ernährung in der Schwangerschaft und deren potenziellen Einfluss auf das Auftreten atopischer Erkrankungen, wie NMA, bei den Nachkommen, beschäftigen, spiegelt nur einen Bruchteil möglicher präventiver Ansatzpunkte wider (20–23).

Vielfach diskutiert wird die Wirkung des fettlöslichen Vitamin D (24) auf das Immunsystem und ob, beziehungsweise wie, es in der Entstehung der NMA beteiligt sein könnte. Psaroulaki et al. (25) beschreibt in einer systematischen Übersichtsarbeit (Systematic Review) eine Assoziation eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels bei Mutter und Kind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von NMA. Im Systematic Review von Luo et al. (26), das randomisiert kontrollierte

Studien zum Thema Vitamin-D-Supplementation bei Schwangeren und Kindern untersucht hat, konnte keine Auswirkung von Vitamin D auf die primäre Prävention von NMA gezeigt werden. Im Gegensatz dazu, zeigte die in Deutschland durchgeführte Studie LINA (27), dass hohe Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt sogar mit einem erhöhten Risiko für NMA bei Kindern im Alter von zwei Jahren assoziiert sein könnten.

Neben dem Vitamin D, sorgt das Mikrobiom, in vielen Bereichen der Medizin, aber vor allem in der Allergologie und Immunologie, für großes wissenschaftliches Interesse. Die Effekte einer Dysbiose, aber auch die potenziell präventive Wirkung eines intakten Mikrobioms, sind eine zentrale Forschungsfrage (28). Eine prospektive Studie zum Darmmikrobiom von Säuglingen vermutet, dass durch das Fehlen bestimmter Bakterienstämme, NMA womöglich gefördert werden könnten (29).

Die wohl umstrittensten Ansätze in der Prävention von NMA stellen einerseits die Einführung von bestimmten Lebensmitteln per se sowie deren Zeitpunkt der Integration in den Speiseplan, andererseits die Rolle des Stillens, dar. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellt die Muttermilch durch ihre ideale, den Bedürfnissen des Säuglings angepasste Zusammensetzung die optimale und alleinige Nahrungsquelle in den ersten sechs Lebensmonaten mit optionaler Verlängerung nach der Beikosteinführung, dar (30). Ding et al. (31) beschrieben in ihrem Systematic Review unter anderem die Assoziation der Stilldauer mit dem Risiko für das Auftreten von NMA. Demnach könnte exklusives Stillen über sechs Monate, das Risiko später an einer NMA zu erkranken, erhöhen. Ob und wie dies begründet sein könnte, ist derzeit nicht geklärt. Diesbezüglich wird die, für die Zusammensetzung des Mikrobioms entscheidende, eine zu gering ausgeprägte Nahrungsmittelvielfalt sowie eine womöglich verspätete Exposition gegenüber bestimmten Nahrungsmittelallergenen, diskutiert (31).

Jahrzehnte galt die frühe Einführung bestimmter Nahrungsmittelallergene wie Kuhmilch, Hühnerei oder Erdnuss als Risikofaktor für die Entwicklung von NMA. Die in Fachkreisen viel diskutierte LEAP (*Learning Early About Peanut Allergy*)

Studie untersuchte unter randomisiert kontrollierten Bedingungen, ob ein früher Erdnusskonsum (in den ersten elf Lebensmonaten) bei Kindern mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Erdnussallergie (bestehende Ekzeme und/oder Eiallergie) einen präventiven Effekt zeigt. In der *Intention-to-treat-Analyse* (ITT) konnte eine Reduktion der Erdnussallergie im Alter von 60 Monaten bei 86% mit negativem Prick-Test zu Beginn der Studie und bei 70% mit positivem Prick-Test zu Beginn der Studie, gezeigt werden (32,33). Eine weitere Studie die sich mit der frühen Einführung von Nahrungsmittelallergenen, darunter auch Erdnüssen, beschäftigt hat, ist die EAT (*Enquiring About Tolerance*) Studie. Diese konnte eine Reduktion der Erdnussallergie bei Kindern im Ausmaß von 51% feststellen (34). Aufgrund der Differenzen dieser beiden Studien, wurde eine Analyse im Rahmen des European Union-founded iFAAM (*Integrated Food Allergy and Allergen Management*) Projekts durchgeführt, welche anhand einer ITT, die Daten der LEAP-Studie und EAT-Studie kombiniert hat. Diese kam zum Entschluss, dass der Erdnusskonsum in der frühen Kindheit zu einer 75%igen Reduktion des Risikos einer Erdnussallergie führt (35).

Auch eine in Norwegen und Schweden randomisierte Studie, namens PreventADALL (*Preventing Atopic Dermatitis and Allergies in Children*), konnte eine Reduktion der Nahrungsmittelallergie, bei früher Einführung von Nahrungsmittelallergenen, vernehmen (36). In ihren überarbeiteten, im Jahr 2020 veröffentlichten Guidelines, hat die EAACI unter anderem diese Ergebnisse berücksichtigt und empfiehlt Erdnüsse als Teil der Beikost im Alter von vier bis sechs Monaten (37).

Zudem empfiehlt die EAACI beispielsweise die Vermeidung von auf sojabasierten Säuglingsnahrungen in den ersten sechs Lebensmonaten, sowie den Verzicht von zusätzlicher auf kuhmilchbasierender Säuglingsnahrung bei gestillten Neugeborenen in der ersten Lebenswoche. Die Datenlage zur regelmäßigen Verwendung von auf kuhmilchbasierender (nach der ersten Lebenswoche) oder hydrolysierter Säuglingsnahrung zur Prävention einer Kuhmilchallergie ist derzeit unzureichend und wird von der EAACI weder empfohlen noch davon abgeraten. Um der Entwicklung einer Hühnereiallergie präventiv entgegen zu wirken,

empfiehlt die EAACI gekochte Eier bereits in der Kindheit zu verzehren, rät aber vom Konsum roher und ungekochter pasteurisierter Eier ab (37).

Neben dem Ernährungsverhalten gibt es in einzelnen Studien Hinweise darauf, dass Kinder, die in einer ländlichen Umgebung aufgewachsen sind, seltener von einer NMA betroffen sind sowie ein vermehrter Tierkontakt in der frühen Kindheit protektiv wirken könnte (38–40).

Anhand dieser Beispiele kann ein Bruchteil der Komplexität der potenziellen Einflussfaktoren erahnt werden.

1.2.3 Symptome

Nahrungsmittelallergien können sich in ihrem klinischen Bild auf unterschiedliche Weise manifestieren. So können blutige Stühle, ein geblähtes Abdomen oder Obstipation erste Hinweise auf eine bestehende Allergie gegen Nahrungsmittel sein oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden Exanthems, beispielsweise im Rahmen einer atopischen Dermatitis, auf einer NMA begründet sein. Auch verzögerte Reaktionen wie Gewichtsabnahme und Wachstumsstörungen können Anzeichen für das Vorliegen einer NMA sein (41,42).

Da der Fokus in der vorliegenden Arbeit auf den IgE-vermittelten NMA liegt, wird deren klinische Präsentation im Folgenden behandelt.

Die klinische Präsentation der IgE-vermittelten NMA kann eine große Varianz aufweisen und sich neben der Manifestation an unterschiedlichen Organen, auch in unterschiedlich schwerer Ausprägung zeigen. IgE-vermittelte Reaktionen zählen zum Soforttyp und treten in der Regel innerhalb von wenigen Minuten bis Stunden auf. Da die Dynamik einer allergischen Reaktion unvorhersehbar ist und auch milde Symptome (bspw. Juckreiz) in weiterer Folge selbst nach adäquater Therapie, in eine schwere allergische Reaktion münden können, nimmt die sofortige Behandlung und die anschließende Beobachtung durch qualifiziertes medizinisches Personal einen besonderen Stellenwert ein (12,43).

Eine allergische Reaktion zeigt sich häufig durch unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Juckreiz. Symptome können am häufigsten an folgenden Organsystemen beobachtet werden: der Haut, dem Atmungssystem und dem Verdauungssystem. Die Symptome können sich überlappen und jederzeit an Intensität und Schwere zu-, aber auch abnehmen (43).

Dobbertin-Welsch et al. (44) beschrieb in der, im Jahr 2022 veröffentlichten Studie, Manifestationen der allergischen Reaktion, die unter einer oralen Nahrungsmittelprovokation (engl. *oral food challenge*, OFC) auftraten. Die Arbeit, mit dem Fokus auf Erdnuss und Baumnüsse als Allergene, konnte Symptome, die sich auf die Haut bezogen, als häufigste klinische Präsentation feststellen. Am zweithäufigsten konnte die Beteiligung des Verdauungstraktes, gefolgt vom oberen und unteren Respirationstrakt, beobachtet werden. Eine Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems konnte nur selten verzeichnet werden. In drei Viertel der Fälle zeigte die allergische Reaktion Symptome mehrerer Organe. Abbildung 2 (siehe Seite 18) bietet eine grafische Darstellung der zuvor genannten Ergebnisse. Xepapadaki et al. (18) dokumentierten die potenziell, von der allergischen Reaktion, betroffenen Organe in der gleichen Reihenfolge wie Dobbertin-Welsch et al. (44). Auch Schoemaker et al. (19) und Ahrens et al. (45) zeigten in ihren wissenschaftlichen Arbeiten, dass die Haut am häufigsten von allergischen Reaktionen betroffen ist.

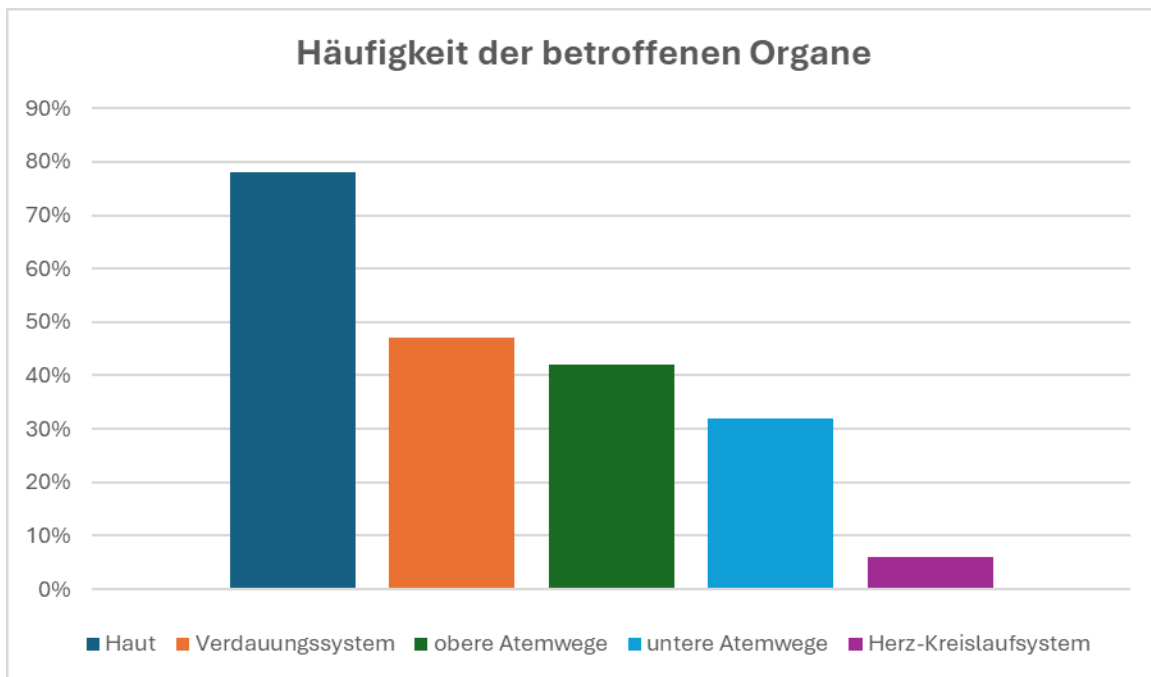


Abbildung 2: Häufigkeit der betroffenen Organe im Kindesalter in Anlehnung an Dobbertin-Welsch et al. (44)

Der Begriff Anaphylaxie steht in engem Zusammenhang mit den IgE-vermittelten NMA. Die Begriffsdefinition der Anaphylaxie variiert weltweit, dies schildert neben der EAACI auch die aktuelle Leitlinie „Akuttherapie und Management der Anaphylaxie“. Die Maximalvariante einer anaphylaktischen Reaktion, ist der sogenannte anaphylaktische Schock, bei dem es durch die überschießende Immunreaktion zum Kreislaufversagen und Tod kommen kann (2,43,46,47).

Abbildung 3 (siehe Seite 19) zeigt eine vereinfachte Darstellung der häufigsten Ursachen für eine anaphylaktische Reaktion im Kindes- und Jugendalter. Die Abbildung soll die Daten aus dem Anaphylaxie-Register, betreffend der unter 18-Jährigen, europaweit veranschaulichen und die Relevanz der Kenntnis über die NMA, besonders in dieser Altersgruppe, aufzeigen. Laut dem europäischen Anaphylaxie-Register sind Nahrungsmittelallergene die häufigste Ursache für eine anaphylaktische Reaktion, gefolgt von Insektengift und Medikamenten. Von insgesamt 1970 Patient*innen, konnte in 1291 Patient*innen (66%) ein Nahrungsmittelallergen als Ursache festgestellt werden. Bei 381 Patient*innen (19%) handelte es sich um eine insektengiftinduzierte und in 101 Patient*innen (5%) um eine medikamenteninduzierte Anaphylaxie (48).

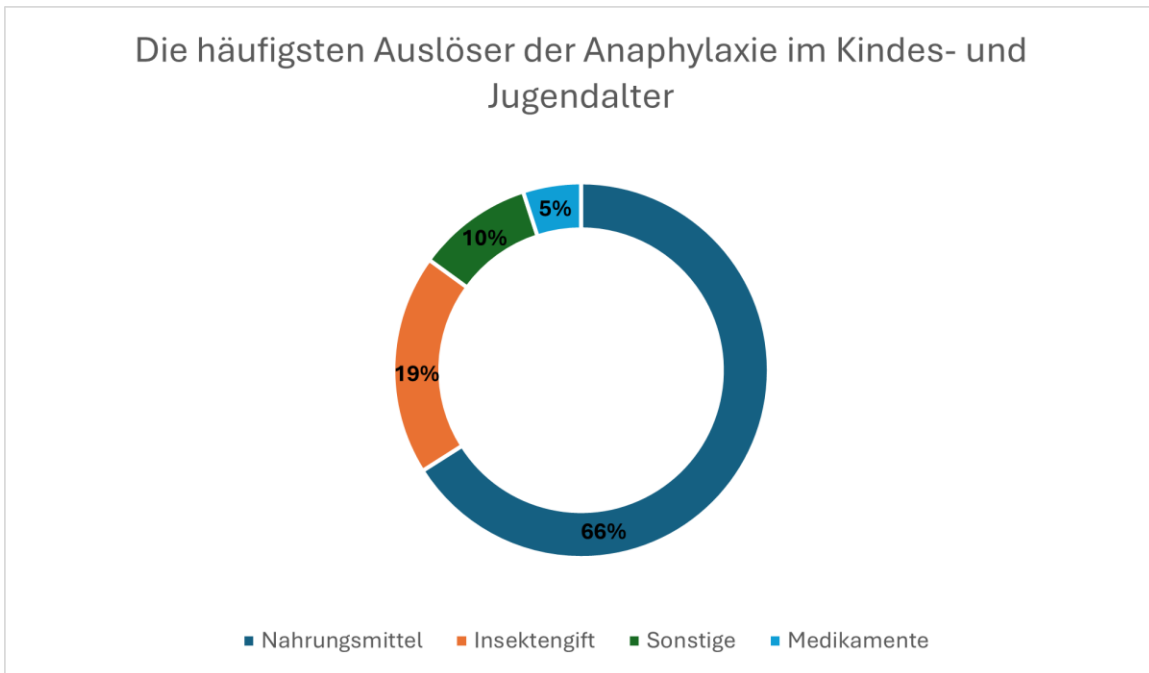


Abbildung 3: Die häufigsten Auslöser einer Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter. Eigene Darstellung basierend auf den Daten von Grabenhenrich et al. (48)

Im Jahr 2023 erschien in einer renommierten Fachzeitschrift (*The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*) ein Beitrag zur nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxie. Dieser wissenschaftliche Artikel bildete unter anderem die häufigsten Auslöser der nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter ab. In Abbildung 4 (siehe Seite 20) wurden die wichtigsten Daten aus diesem Bericht, welche aus dem Anaphylaxie-Register stammen, mittels eines Kreisdiagramms veranschaulicht. Es soll den großen Anteil der Erdnüsse als häufigsten Auslöser der nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxie widerspiegeln. Laut dem Artikel gelten die Erdnuss, gefolgt von der Kuhmilch und dem Hühnerei als wichtigste Allergene in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen. Für diese Abbildung wurden die drei bedeutendsten Allergene im Hauptkreisdiagramm zusammengefasst und die Gruppe der Nüsse anschließend einzeln, für einen besseren Überblick, in einem zweiten Kreisdiagramm, detailliert dargestellt (49).

Auslöser der nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter

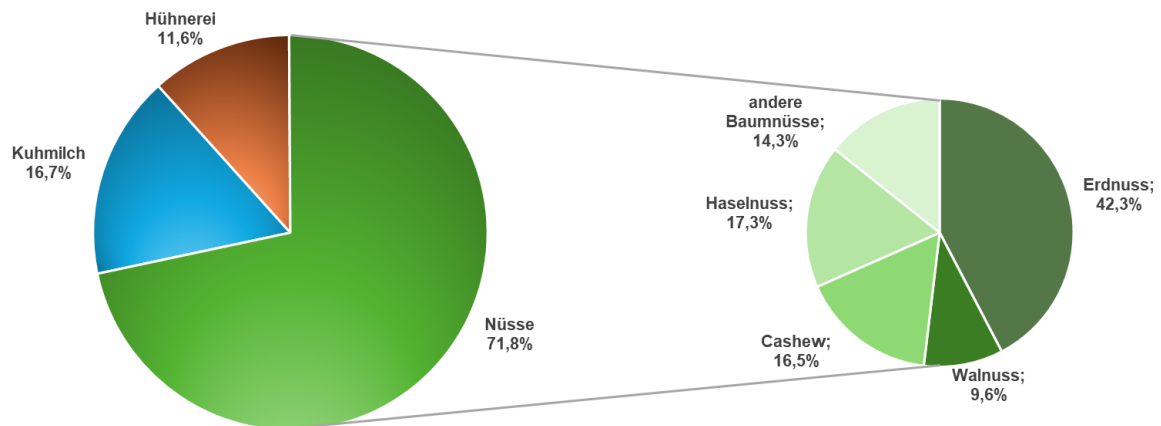


Abbildung 4: Auszug aus den häufigsten Auslösern der nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter anhand Daten des Anaphylaxie Registers in Anlehnung an Dölle-Bierke et al. (49)

1.2.4 Diagnostik

Das Fundament der Diagnostik bildet die Anamnese. Sie ist seit jeher der zentrale Punkt, von dem anhand der geschilderten Symptomatik, weitere diagnostische und therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden. Neben der Anamneseerhebung geben, vor allem, im Bereich der Allergologie weitere diagnostische Tests, wichtige Hinweise auf die zugrundeliegende Erkrankung. Handelt es sich vermutlich um eine IgE-vermittelte NMA, stehen neben der Eliminationsdiät auch diagnostische Tools wie der Prick-Test (SPT), die orale Provokation (offen, doppelblind-placebokontrolliert), die Bestimmung der IgE-Antikörper (Gesamt-IgE, sIgE) sowie die komponentenspezifische Diagnostik (CRD) und der Basophilenaktivierungstest (BAT) zur Verfügung (22,42). Im Folgenden werden die einzelnen diagnostischen Möglichkeiten beschrieben.

1.2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Das Einholen der Krankengeschichte und der aktuellen Beschwerdesymptomatik bildet in der Regel den Ausgangspunkt jedes weiteren ärztlichen Tuns. Die Erhebung der Anamnese hat einen hohen Stellenwert, da durch sie häufig bereits eine Diagnose gestellt bzw. zumindest die ersten Hinweise auf die vorliegende Erkrankung gegeben werden können. Durch eine qualitativ hochwertige

Anamnese kann die Diagnostik zielgerichtet erfolgen und verhindert unnötige, kostenintensive und mögliche invasive Interventionen. Durch gezielte Fragestellungen kann das Spektrum der NMA häufig bereits vor dem Einsatz diagnostischer Tools gegen andere Reaktionsformen (bspw. NMI) abgegrenzt werden. Wegweisende anamnestische Fragestellungen betreffen, neben dem vermuteten Auslöser und der Symptomatik, vor allem den Zeitpunkt des Einsetzens der Beschwerden. Weitere wichtige Eckpfeiler in der Anamneseerhebung stellen die Vorerkrankungen der betroffenen Person (bspw. Asthma, atopische Dermatitis, weitere Allergien) sowie die Familienanamnese dar. Informationen zu den Essgewohnheiten und der Kontaktform zum Allergen, dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Die Anamneseerhebung kann durch die Kombination einzelner Allergene in Mahlzeiten bzw. dem unbewussten Konsum von Allergenen in verarbeiteten Lebensmitteln, erschwert sein. Dem kann mithilfe von Ernährungs- und Symptomprotokollen Abhilfe geschaffen werden. Diese Protokolle sollten so genau wie möglich geführt werden und können als wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik der NMA fungieren (22,42,50).

Eine gründliche und vollständige körperliche Untersuchung ist Teil des Fundaments jeder Diagnostik und kann in Zusammenschau mit der Anamnese relevante Hinweise auf das vorliegende Krankheitsbild geben. Ein besonderes Augenmerk sollte auf den Manifestationen weiterer atopischer Begleiterkrankungen, wie bspw. einer allergische Rhinitis oder eines Ekzems bei atopischer Dermatitis liegen (22).

Die Wichtigkeit der Anamneseerhebung und des körperlichen Status wird auch durch die aktuelle Leitlinie der EAACI zur Diagnostik der IgE-vermittelten NMA hervorgehoben (42).

1.2.4.2 Prick-Test

Der Prick-Test wird häufig als erstes apparatives diagnostisches Tool im Anschluss an die Anamnese und körperliche Untersuchung eingesetzt und nimmt einen besonderen Stellenwert im praktischen Alltag ein. Die unkomplizierte, schmerzarme Handhabung und die kurze Wartezeit, bis das Testergebnis abgelesen werden kann, gehören zu den Vorteilen dieses diagnostischen Tests. Anhand zweier Testreihen, mit einer positiven (Histamin) und negativen

(Natriumchlorid, NaCl) Kontrolle, werden die verschiedenen, durch die Anamnese vermuteten, standardisierten, Allergene aufgetragen. Das Ablesen und Interpretieren des Testergebnisses erfolgen nach etwa 15 bis 30 Minuten. Der Test gilt als positiv für eines oder mehrere Allergen(e), bei Vorhandensein einer Quaddel mit einem Durchmesser von ≥ 3 mm. Unter einer Quaddel wird eine, in der Regel flüchtige, juckende, erhabene Hautreaktion verstanden, die durch die Freisetzung bestimmter Botenstoffe aus Mastzellen (vor allem Histamin) entsteht (41). Liegt eine Quaddel im Testbereich vor, bedeutet dies, dass eine Sensibilisierung gegen das getestete Allergen besteht. Liegen zusätzlich zur Hautreaktion eine passende Anamnese bzw. Beschwerden vor, so ist eine bestehende Allergie wahrscheinlich. Neben standardisierten Allergenen, besteht auch die Möglichkeit frische Nahrungsmittel in einem sogenannten *Prick-to-Prick-Test* oder per Reibetest zu verwenden (22,50).

1.2.4.3 Gesamt-IgE und sIgE

Durch eine Blutprobe kann das Gesamt-IgE, also die gesamte Menge an IgE-Antikörper, im Blut nachgewiesen werden. Anhand dieser kann jedoch kein direkter Rückschluss auf ein bestimmtes Allergen gezogen werden. Das Gesamt-IgE kann auch bei anderen Erkrankungen (bspw. Parasitenbefall) erhöht sein. Eine gezielte Diagnostik ist demgegenüber durch das spezifische IgE (sIgE) möglich. Das sogenannte sIgE zeigt eine Sensibilisierung gegen ein bestimmtes Allergen (bspw. Erdnuss) an. Dieses diagnostische Tool ist vor allem bei Kontraindikationen von Hauttests oder in den ersten Lebensjahren angezeigt. Auch hier gilt, dass diese Tests nur in Zusammenschau mit der Anamnese interpretiert werden sollen, da das alleinige Vorliegen von Antikörpern bei negativer Anamnese eine NMA nicht bestätigt (22,50).

1.2.4.4 Basophilenaktivierungstest

Der Basophilenaktivierungstest (BAT) ist ein modernes diagnostisches Tool, das derzeit zwar nicht Mittel der Wahl bei NMA ist, aber einen besonderen Stellenwert bei zuvor unklarer oder nicht durchführbarer Allergiediagnostik, einnimmt. Dieser Test macht sich die Reaktion der basophilen Granulozyten, einer Untergruppe der

weißen Blutkörperchen (Leukozyten) zunutze. Bei Kontakt mit dem Allergen kommt es neben der Ausschüttung von Histamin auch zu einer Veränderung der Zelloberfläche, welche in einer speziellen Untersuchung, der Durchflusszytometrie, gemessen werden kann (42,47,51).

1.2.4.5 Komponentenspezifische Diagnostik

Die Komponentendiagnostik (CRD) zählt gleich wie der BAT, nicht zur Standarddiagnostik bei NMA, dennoch kann deren Einsatz besonders bei unklaren Vorbefunden oder einer Risikostratifizierung sinnvoll sein. Mittels molekularer Diagnostik können nicht nur IgE-Antikörper gegen ein bestimmtes Allergen, sondern gegen einzelne molekulare Bestandteile des Allergens detektiert werden (42,52).

1.2.4.6 Orale Provokation

Die orale Nahrungsmittelprovokation stellt nach wie vor den Goldstandard zur Diagnosesicherung einer IgE-vermittelten NMA dar. In den letzten Jahren wurden immer mehr Studien durchgeführt, um die Sicherheit der oralen Provokation zu bewerten, da unter der Testung häufig Nebenwirkungen auftreten, die teilweise den Gebrauch von Medikamenten wie Adrenalin, bedürfen. Die orale Provokation kann offen, dies bedeutet, dass den Patient*innen sowie dem medizinischen Personal einsehbar ist, welche Allergene zum Einsatz kommen oder verblindet, das heißt Patient*innen und/oder medizinisches Personal werden vorab nicht über die zu testenden Allergene in Kenntnis gesetzt sein. Erste Wahl stellt die doppelblinde-placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC, *double-blind placebo-controlled food challenge*) dar. Dies bedeutet, dass neben dem vermuteten Allergen auch ein Placebo verwendet wird und Patient*innen sowie Ärzt*innen nicht in Kenntnis über die zu testende Substanz gesetzt werden. Dies soll Verzerrungen vermindern und zu einem objektiven Testergebnis beitragen (22,42,53).

Dieser Test wird bei Verdacht auf eine IgE-vermittelte NMA eingesetzt, um die Diagnose zu sichern und die Notwendigkeit einer Therapie zu prüfen. Orale Provokationen werden nicht nur bei unbekannter NMA als Mittel der Wahl zur

Erstdiagnose, sondern auch bei Evaluierung einer Toleranzentwicklung angewandt. Davon abzusehen ist bei eindeutiger, auf ein Nahrungsmittel zurückzuführender, Anaphylaxie sowie bei schwer ausgeprägten Komorbiditäten wie unkontrolliertem Asthma bronchiale, da dies zu einer Exazerbation führen könnte (22,42).

Abbildung 5 (siehe Seite 25) zeigt den Diagnosepfad in der aktuell gültigen Leitlinie der EAACI zur Diagnostik der IgE-vermittelten NMA. In der Leitlinie besonders hervorgehoben wird die Anamneseerhebung als ersten Schritt. Die EAACI empfiehlt bei Patient*innen mit anamnestischen Hinweisen auf eine IgE-vermittelte NMA, eine weiterführende Diagnostik mittels SPT und/oder sIgE, durchzuführen. Die Aussagekraft der angewandten Tests ist abhängig von dem getesteten Allergen. Dieser Aspekt sollte in die Auswahl des Verfahrens miteinfließen. Nichtsdestotrotz bilden Prick-Test und sIgE aufgrund ihrer weitverbreiteten und günstigen Verfügbarkeit die erste Wahl bei Verdacht auf IgE-vermittelter NMA. Die Interpretation der Tests sollte immer in Zusammenschau mit der klinischen Präsentation erfolgen. Bei Verdacht auf eine bestehende IgE-vermittelte NMA und unklaren Befunden, sollte laut Leitlinie eine weitere Diagnostik, bspw. mit BAT oder molekularer Diagnostik, erfolgen. Die aktuelle EAACI Leitlinie empfiehlt die orale Provokation dann durchzuführen, wenn durch die Zusammenschau der Anamnese und der Hauttestung bzw. In-vitro-Diagnostik eine eindeutige Diagnosestellung nicht möglich ist. Der Einsatz des Goldstandards, der DBPCFC ist häufig, durch den hohen kosten- und personalintensiven Aufwand, im klinischen Alltag schwer realisierbar. Eine Alternative zur DBPCFC stellt die offene Nahrungsmittelprovokation dar (42).

Die Verbindung zwischen der Diagnose der IgE-vermittelten NMA und dem Beginn des Diagnosepfades soll die Evaluierung der möglichen Toleranzentwicklung im Kindesalter veranschaulichen (42).

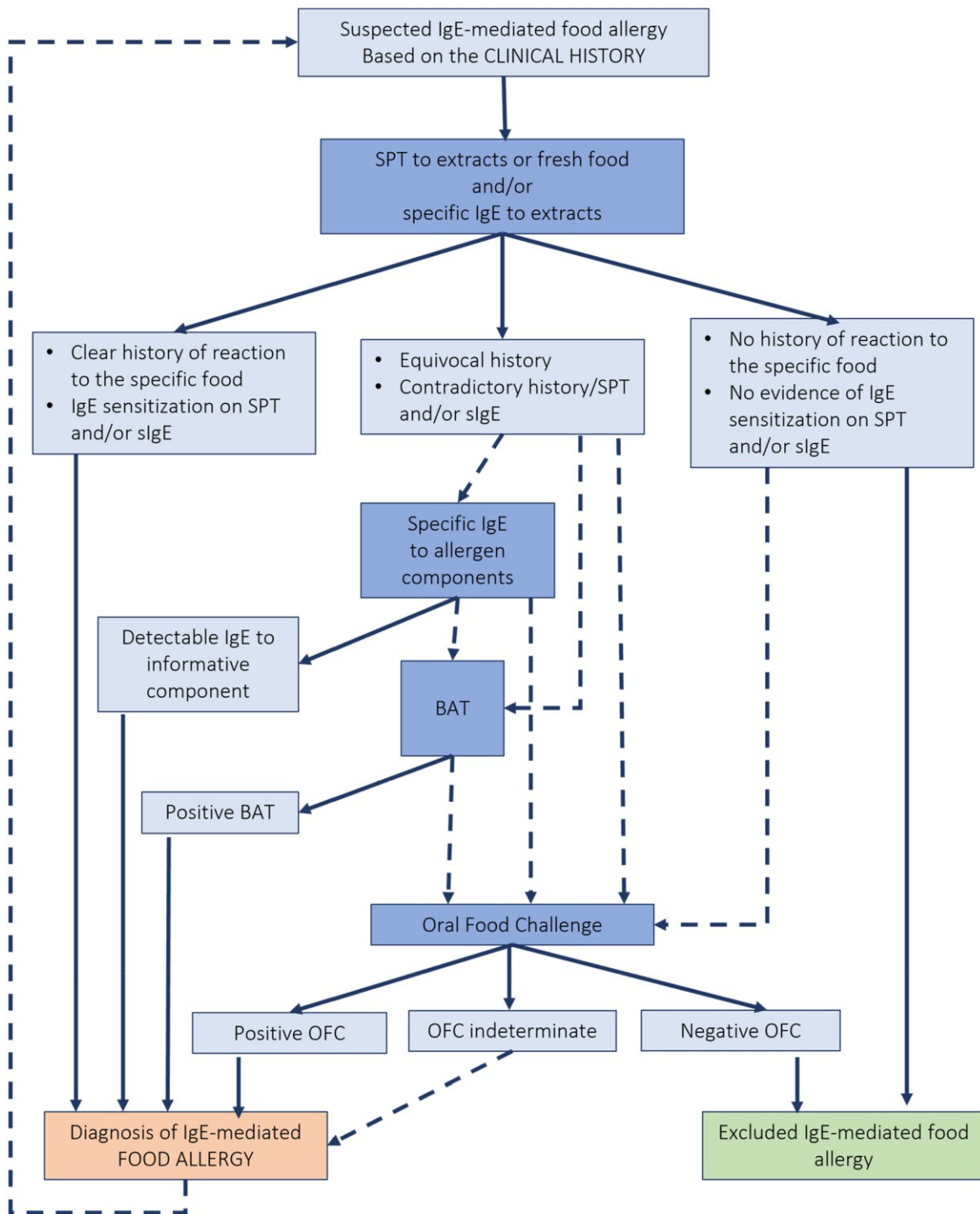


Abbildung 5: Diagnosepfad bei Verdacht auf IgE-vermittelter NMA nach Santos et al. (42)

1.2.5 Therapie

Die Empfehlung zur Therapie der IgE-vermittelten NMA finden sich in der, von der EAACI, im Jahr 2024 veröffentlichten Leitlinie zum Management der IgE-vermittelten NMA (54). Zudem beinhaltet die Leitlinie von Ring et al. (43) aktuelle Empfehlungen rund um das Management der Anaphylaxie.

Das Management der IgE-vermittelten NMA besteht aus mehreren Faktoren, die im Zusammenspiel einen hilfreichen und weitestgehend sicheren „Fahrplan“ für Betroffene und deren Angehörige bieten (54). Abbildung 6 soll die einzelnen Komponenten der interdisziplinären Versorgung darstellen.

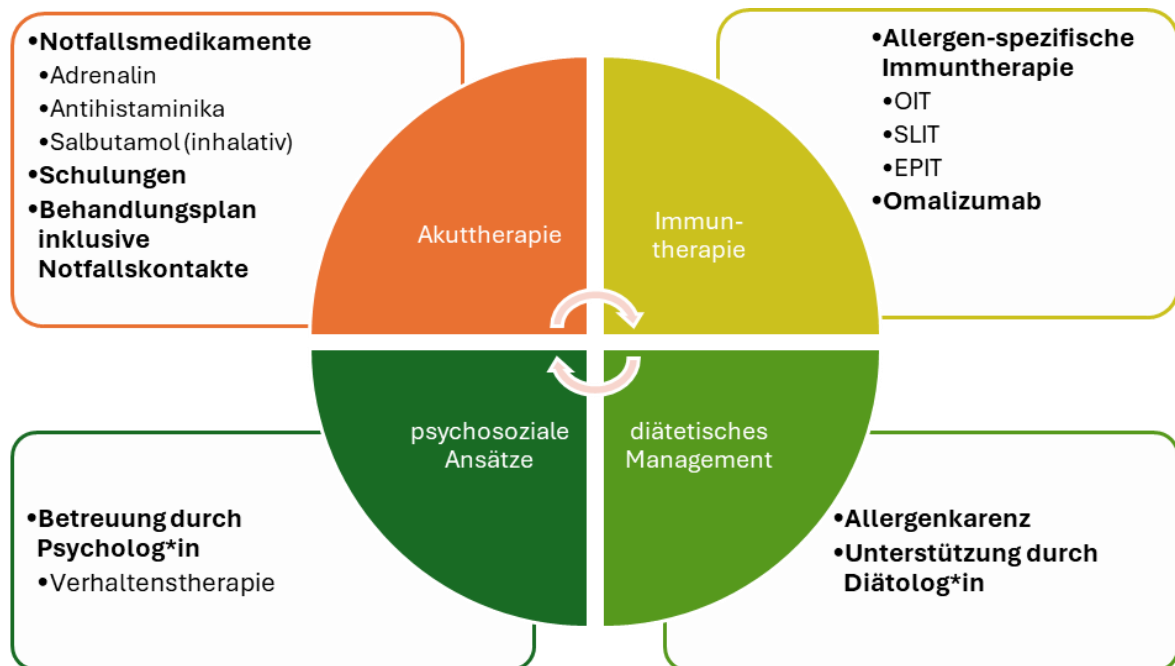


Abbildung 6: Management der IgE-vermittelten NMA in Anlehnung an Santos et al. (54)

Die wohl wichtigste und zeitgleich herausforderndste Säule im alltäglichen Management, stellt die gänzliche Vermeidung des Allergens dar. Dies ist häufig, vor allem im Alltag, schwer umsetzbar und führt bei vielen Allergiker*innen zur Einschränkung in ihrer Lebensqualität. Die Problematik besteht vor allem in der Vermeidung der Allergene in industriell verarbeiteten Produkten sowie in der Gastronomie. Eine sorgfältige und vollständige Deklaration der Inhaltsstoffe ist für Betroffene unverzichtbar. Abhilfe soll diesbezüglich die Allergeninformationsverordnung schaffen (54,55).

Durch den Verzicht der Allergene, die für den Großteil der Bevölkerung zu den Grundnahrungsmitteln zählen, können Mängel, die vor allem im Kindes- und Jugendalter eine weitreichende Konsequenz haben können, entstehen. Eine individuelle diätologische Begleitung kann dem entgegenwirken. Die Vermeidung des Allergens ist nach derzeitigem Stand, die Basis des Managements der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien (54).

Eine weitere bedeutsame Säule des Managements umfasst die Maßnahmen der akuten Notfalltherapie, die in der Regel dann zum Einsatz kommt, wenn eine Nahrungsmittelallergie noch unbekannt oder der Konsum des Allergens, bei bekannter Allergie, unbeabsichtigt war. Sie zeichnet sich neben der Schulung der Betroffenen und deren Umfeld vor allem durch den Einsatz der Notfallmedikation aus. Zu diesen gehören Adrenalin, Antihistaminika und gegebenenfalls Wirkstoffe aus der Gruppe der Beta-2-Mimetika (54). Ein Notfallplan inklusive Notfallkontakten soll wie ein praktischer Leitfaden für Betroffene, aber auch deren Mitmenschen, sein. Das Aushändigen des Notfallsets bei Diagnosestellung sowie die Schulung, die bspw. die Handhabung der Notfallmedikamente umfasst, sind wichtige Basismaßnahmen (43,54). Wobei die Adrenalingabe in der Notfallsituation den höchsten Stellenwert einnimmt. Die Applikation des Adrenalins erfolgt bevorzugt intramuskulär (i.m.), kann bei Notwendigkeit (z.B. Reanimationspflicht) auch intravenös (i.v.) verabreicht werden. Laut Leitlinie kann eine, zur i.m. Applikation begleitende inhalative Adrenalingabe, die Behandlung positiv beeinflussen (z.B. bei Bronchospasmus). Die jeweiligen Dosierungen des Adrenalins müssen je nach Ausprägung der Symptomatik, gewähltem Applikationsweg und körperrgewichtszugewogen adaptiert werden (43).

Bei stark ausgeprägter respiratorischer Symptomatik können Beta-2-Mimemtika bspw. Salbutamol per inhalationem additiv eingesetzt werden. Durch den Pathomechanismus einer allergischen Reaktion kann eine Volumengabe notwendig sein, die laut Leitlinie mit 20ml/kg/KG berechnet werden sollte. Antihistaminika sind fester Bestandteil in der Behandlung allergischer Reaktionen, sollten dennoch Maßnahmen wie das Atemwegsmanagement oder die Adrenalingabe nicht behindern. Aufgrund der Pharmakokinetik der Glucocorticoide, sind diese zu den, im Vorfeld erwähnten therapeutischen Maßnahmen nachrangig, können jedoch bei respiratorischer Symptomatik ergänzend zugeführt werden und können einem biphasischen Verlauf entgegenwirken (43).

Die potenziell langfristige, noch nicht gänzlich erforschte Immuntherapie als Therapieoption, ist in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Bei

einer allergenspezifischen Immuntherapie (AIT = *allergen-specific immunotherapy*) werden dem Körper über einen längeren Zeitraum (i.d.R. mehrere Jahre), in regelmäßigen Abstand, Allergene zugeführt, um langfristig eine Toleranz zu erreichen. Ziel dieser Therapieform ist es, selbst bei ungewolltem Allergenverzehr, durch die erreichte Toleranz, schwere allergische Reaktionen zu verhindern, Symptome zu vermindern und eine Steigerung der Lebensqualität der Betroffenen, zu erzielen. Derzeit stehen, je nach Allergen, die orale, epikutane oder sublinguale Applikation zur Verfügung (12,16,54).

Trotz des moderaten Evidenzgrades im Einsatz von Omalizumab, ist laut EAACI Leitlinie nur eine bedingte Empfehlung möglich. Der monoklonale Antikörper ist derzeit außerhalb der USA nicht zugelassen und die Wirkung nach Absetzen des Wirkstoffes nicht nachgewiesen (54).

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien manifestieren sich häufig nicht nur somatisch, sondern zeigen ein Wechselspiel zwischen Körper und Psyche. Durch die Limitationen im alltäglichen Leben, die eine Nahrungsmittelallergie mit sich bringt, berichten Betroffene häufig von Angst und Unsicherheit. Eine ganzheitliche Betrachtung und Behandlung des Krankheitsbildes im Sinne des biopsychosozialen Modells ist essenziell. Eine individuelle psychologische Betreuung kann für die Betroffenen eine wichtige therapeutische Stütze sein (54).

1.2.6 Vertreter

Durch die Vielzahl an Allergenen gibt es dementsprechend auch eine große Anzahl an Unterformen der IgE-vermittelten NMA. In dieser Arbeit werden drei davon, die besonders in der Altersgruppe der <18-Jährigen repräsentativ sind, bearbeitet: die Kuhmilchallergie, die Hühnereiallergie und die Erdnussallergie.

1.2.6.1 IgE-vermittelte Kuhmilchallergie

Die Kuhmilchproteinallergie (KMPA), häufig als Kuhmilchallergie bezeichnet, ist die häufigste NMA im Säuglingsalter. Sie ist aber nicht nur auf das erste Lebensjahr begrenzt, sondern kommt auch darüber hinaus vor (12). Die KMPA kann nicht nur bei Individuen, die Kuhmilch konsumieren, beobachtet werden,

sondern auch bei vollgestillten Säuglingen, durch die Kuhmilchbestandteile in der Muttermilch nach mütterlichem Verzehr (12,56,57). Eine im Jahr 2015 veröffentlichte, randomisierte kontrollierte Studie, welche die Inzidenz der Kuhmilchproteinallergie und deren Verteilung in Europa durch Provokation untersuchte, zeigte eine Inzidenz von 0,54% bei Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren. In die Studie eingeschlossen wurden 12 049 Kinder der EuroPrevall-Studie, aus neun europäischen Ländern, wovon 9336 Kinder bis zum Alter von zwei Jahren beobachtet wurden. Durch die Studie sind Unterschiede in einzelnen europäischen Ländern hinsichtlich ihrer Inzidenz ersichtlich. Beispielsweise liegt die Inzidenz in Deutschland bei <0,3% (19).

Die in der Kuhmilch enthaltenen Allergene Kasein und Molkenprotein (β -Laktoglobulin), sind am häufigsten für die IgE-vermittelte Kuhmilchproteinallergie verantwortlich und zeigen Unterschiede in ihren molekularen Eigenschaften, die von besonderer Bedeutung für den praktischen Alltag der Betroffenen sein können. Hitze und Verdauungsenzyme haben einen Einfluss auf Molkenproteine, währenddessen sich Kaseine gegen diese chemischen und physikalischen Einflussfaktoren widerstandsfähig zeigen. Dies führt dazu, dass ein Teil der Allergiker*innen Milch in verarbeiteter Form (bspw. gebackene Milch) tolerieren kann (12). Die für das internationale Verständnis verwendete Kurzbezeichnung lautet Bos d (**Bos domesticus**) und wird mit einer, dem Allergen zugehörigen Nummer, versehen (12).

Das Auftreten der Kuhmilchallergie fällt in der Regel auf die ersten Lebensjahre und zeigt meist eine günstige Prognose (19,50,58).

Die aktuelle Leitlinie aus dem Jahr 2024 gibt aufgrund der Datenlage zur oralen Immuntherapie (OIT) bei IgE-vermittelter Kuhmilchallergie, keine allgemeine Empfehlung. In der Guideline wird die potenzielle natürliche Toleranzentwicklung berücksichtigt, weswegen die OIT bei Kindern (>4. Lebensjahr) und Jugendlichen, mit persistierender IgE-vermittelter Kuhmilchallergie, als Therapieoption erwogen werden kann (54).

1.2.6.2 IgE-vermittelte Hühnereiallergie

Die Hühnereiallergie zählt zu den wichtigsten Nahrungsmittelallergien im Kindesalter. Sie manifestiert sich in der Regel in den ersten Lebensjahren, zeigt jedoch im natürlichen Verlauf eine hohe Remissionsrate (18,50,59). Im Falle einer Hühnereiallergie richtet sich das Immunsystem gegen Bestandteile im Hühnerei, viel häufiger gegen die des Eiklars als gegen die des Eigelbs. Allergene des Hühnereis werden in Fachkreisen mit der Abkürzung Gal d (Gallus domesticus) und einer zugehörigen Nummer (Gal d1-5) kommuniziert (60).

Auch hier spielen, wie bei den Allergenen der Kuhmilch, die molekularen Eigenschaften des Eies eine bedeutsame Rolle im alltäglichen Leben. Ei ist für einen Teil der Betroffenen in prozessierter Form (z.B. gebacken) besser verträglich (12).

Die aktuelle EAACI Guideline zum Management von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien berücksichtigt die natürliche Toleranzentwicklung, die sich häufig bis zum Vorschulalter vollzieht. Der schwache Evidenzgrad der eingeschlossenen Studien sowie das Fehlen eines zugelassenen Produkts haben zu einer bedingten Empfehlung für eine OIT bei Kindern mit persistierender Hühnereiallergie, ab dem vierten Lebensjahr geführt (54).

Zudem gibt es keine Evidenz zur Wirksamkeit der Verarbeitungsform (rohes Ei, gekochtes Ei etc.) bei OIT (54).

1.2.6.2.1 Impfung bei IgE-vermittelter Hühnereiallergie

Die Hühnereiallergie kann sich neben alltäglichen, auf die Ernährung bezogenen Einschränkungen auch auf medizinische Interventionen, wie die Durchführung von Impfungen, auswirken. Sorgen diesbezüglich bestehen nicht nur bei Patient*innen mit Hühnereiallergie und deren Angehörigen, sondern sind auch häufig Anlass für Unsicherheiten seitens des medizinischen Personals. Grund dafür sind biologische Materialien wie bspw. Hühnerembryonen, die Teil des Herstellungsprozesses von Impfstoffen sein können. Die daraus resultierende potenzielle Verunreinigung mit dem Hühnereiweiß kann bei Allergiker*innen ursächlich für eine allergische Reaktion sein. Aktuell enthalten produktionsbedingt nur mehr wenige Impfstoffe Hühnereiweiß. Zudem können durch die

fortschreitenden Technologien, wenn vorhanden, hühnereiweißfreie Impfstoffe (bspw. Influenzaimpfstoff) angeboten werden. Vakzine, die Hühnereiallergene enthalten können, sind bspw. Impfstoffe gegen MMR(V), Influenza, FSME, Tollwut und Gelbfieber (61–63).

Der Einsatz von Impfstoffen, die durch ihre Produktion Spuren von Hühnereiweiß enthalten können, war lange Zeit umstritten und Gegenstand der Forschung. Laut aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO), dürfen Impfstoffe bei deren Herstellungsprozess Hühnerfibroblasten herangezogen wurden, bei Patient*innen mit bestehender Hühnereiweißallergie, sofern bisher keine anaphylaktische Reaktion nach Kontakt mit dem Allergen (bspw. nach oralem Konsum) aufgetreten ist, angewendet werden und stellen keine Kontraindikation mehr dar. Hervorgehoben wird das medizinische Setting bei Durchführung der Impfung. So sollten Patient*innen mit nachgewiesener Hühnereiweißallergie, nach vorheriger ärztlicher Besprechung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anschließend an die Impfung, nachbeobachtet werden, um mögliche Reaktionen adäquat behandeln zu können. Die Impfung kann bis auf Ausnahmefälle im ambulanten Setting durchgeführt werden. RKI/STIKO spricht sich gegen die Verabreichung von Impfstoffen, deren Herstellung in bebrüteten Hühnereiern erfolgte (bspw. Gelbfieber, bestimmte Influenza Impfstoffe), bei Patient*innen mit anamnestischen anaphylaktischen Reaktionen nach Allergenkontakt, aus (63,64).

1.2.6.3 IgE-vermittelte Erdnussallergie

Die Toleranzentwicklung bei bestehender IgE-vermittelter Erdnussallergie ist im Gegensatz zur IgE-vermittelten Kuhmilch- und Hühnereiweißallergie weniger wahrscheinlich. In einer Studie entwickelten nur 22% der Kinder im Alter von vier Jahren eine Toleranz gegenüber Erdnüssen (65). Eine IgE-vermittelte Erdnussallergie ist der häufigste Grund für eine nahrungsmittelinduzierte Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter (49). Die Erdnuss bietet eine Reihe an potenten Allergenen, die unter der Abkürzung Ara h (**A**rachis **h**ypogaea) und einer, dem allergenen Bestandteil zugeordneten Zahl, für die fachliche

Verständigung, gekennzeichnet sind. Diese einheitliche, internationale Zuordnung gewinnt vor allem durch die molekulare Diagnostik immer mehr an Bedeutung (12,66).

Auf Basis der derzeitigen Studienlage, empfiehlt die im Jahre 2024 von der EAACI erschienenen Guideline zum Management von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien, die Orale Immuntherapie bei Erdnussallergie (POIT) im Kindes- und Jugendalter. EPIT und SLIT scheinen eine Desensibilisierung bewirken zu können. Derzeit gibt es aber für beide Therapieformen keine offiziell zugelassenen Produkte (54).

1.3 Nahrungsmittelintoleranz

Die Nahrungsmittelintoleranz wird zu der großen Gruppe der nicht-allergischen NMU gezählt, das Immunsystem ist, im Gegensatz zur NMA, nicht involviert. Die alltäglichen Schwierigkeiten im sprachlichen Gebrauch und die damit verbundene Gefahr für die Entstehung von Missverständnissen wurden eingangs bereits ausführlich geschildert. Aufgrund der steigenden medialen Präsenz der Thematik und der fortschreitenden Etablierung der diagnostischen Tools im niedergelassenen Bereich, erlangen Intoleranzen wie Laktoseintoleranz (LI) und Fruktosemalabsorption (FM), aber auch Histaminintoleranz an Aufmerksamkeit (14,15,67).

1.3.1 Epidemiologie

Die Häufigkeit der NMI im Kindes- und Jugendalter ist bis dato weitgehend unklar. Selbstdiagnosen Betroffener und deren Angehöriger führen, ebenso wie bei NMA, zu falsch hohen Prävalenzen. Davon berichtet unter anderem eine rezente schweizer Studie aus dem Jahr 2022 (10). Während sich NMA bereits im frühen Kindesalter manifestieren können, zeigen sich NMI vorwiegend bei Schuleintritt (68).

1.3.2 Ätiologie

Eine NMI kann aufgrund verschiedenster Mechanismen vorliegen. Beispielsweise können Störungen in der Aufnahme, dem Abbau oder auch dem Transport der Nahrungsmittel im Verdauungstrakt verantwortlich sein. Dies kann u.a. genetischen Ursprungs oder durch den Einfluss von Krankheiten oder Medikamenten begründet sein (15,67).

1.3.3 Symptome

Die Symptomatik der NMI, besonders die der LI und FM, beschränkt sich in den meisten Fällen auf den Gastrointestinaltrakt in Form von Diarrhö, Meteorismus und Abdominalgie (69,70). Anhand der teilweise überschneidenden Symptomatik stellt die Unterscheidung zwischen Allergie und Intoleranz für Betroffene häufig eine Herausforderung dar (10).

1.3.4 Diagnostik

Légeret et al. (10) machten in ihrer Studie über die Nahrungsmittelintoleranzen im Kindes- und Jugendalter auf den hohen Anteil der Kinder und Jugendlichen aufmerksam, die Lebensmittel aufgrund auftretender Symptome ohne ärztliche Diagnose vermeiden. Die Herausgeber der Studie rufen zur Evaluierung der Symptome und eventuell weiteren diagnostischen Schritten im pädiatrischen Setting auf, um eine unnötige Vermeidung von Lebensmitteln und den damit potenziell einhergehenden Nährstoffdefiziten zu vermeiden.

Je nach bestehender Intoleranz können verschiedene diagnostische Mittel zum Einsatz kommen. In erster Linie wird neben einer orientierenden Anamnese häufig eine Eliminationsdiät und das Führen eines begleitenden Symptomtagebuchs empfohlen. Dies gibt in vielen Fällen bereits Aufschluss über das symptomauslösende Lebensmittel (67). Sollte der Verdacht nahe liegen, dass es sich um eine LI oder FM handelt, kann ein nicht-invasiver Atemtest durchgeführt werden. Die Kombination aus dietätischen Maßnahmen (Karenz, Reexposition) gemeinsam mit einem H₂-Atemtest bei Verdacht auf eine nicht-allergische NMU

gegenüber Laktose und/oder Fruktose wird auch von Expert*innen der S3-Leitlinie zum Reizdarmsyndrom empfohlen (71).

1.3.4.1 Anamnese

Die Erhebung der Krankengeschichte mit Fokus auf ernährungsmedizinische Fragen bildet auch hier den Grundpfeiler der Diagnostik und entscheidet über das weitere Vorgehen. Anhand einer zielgerichteten Anamnese können Differentialdiagnosen wie bspw. die NMA bereits ausgeschlossen werden und erste Hinweise für das beschwerdeverursachende Lebensmittel erhoben werden. Ernährungs- und Symptomtagebücher können ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel sein und die Suche nach dem Auslöser weiter eingrenzen (67).

1.3.4.2 Atemtest

Der H₂-Atemtest ist zum derzeitigen Stand das diagnostische Mittel der Wahl, um NMI wie LI oder FM zu diagnostizieren. Das Ziel des H₂-Atemtests ist es, den Wasserstoff, der im Verdauungstrakt durch die verminderte Fähigkeit des Individuums, Fruktose oder Laktose abzubauen bzw. zu transportieren, entsteht, nachzuweisen. Der Atemtest ist durch seine einfache und kostengünstige Handhabung gut im praktischen Alltag etabliert, kann meist aber erst bei Kindern ab dem Vorschulalter (je nach Literatur um das vierte bis fünfte Lebensjahr) durchgeführt werden. Grund hierfür ist die mangelnde Compliance in dieser Altersgruppe (70).

Für den H₂-Atemtest wird eine standardisierte Menge an laktose- bzw. fruktosehaltiger Substanz konsumiert und in bestimmten, einheitlich festgelegten Zeitintervallen die Konzentration der Wasserstoffmoleküle in der Ausatemluft, gemessen. Die Durchführung des Atemtests bedarf an Vorbereitung. Unter anderem empfehlen Expert*innen eine Nahrungskarenz von acht Stunden bzw. vier bis sechs Stunden bei <1-jährigen Kindern (72). Weiters ist ein ausreichend langer Abstand zu einer Antibiotikatherapie, laut Hammer et al. (72) von circa vier Wochen zu beachten.

Die zusätzliche Messung von CH₄-Konzentrationen in der Ausatemluft wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Hammer et al. (72) verweisen auf eine Studie bei

Kindern und Jugendlichen, bei der kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen werden konnte (73).

1.3.4.3 Labordiagnostische Verfahren

Die Diagnose einer LI kann mittels Labortest unterstützt werden, indem nach der Aufnahme einer laktosehaltigen Substanz, der Blutzuckerspiegel gemessen wird. Liegt ein Enzymmangel vor, steigt der Blutzuckerspiegel nicht bzw. nur gering an, währenddessen bei genügend bereitgestellten Enzymen, der Milchzucker zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt (14).

Die LI kann in ausgewählten Fällen auch durch invasive und kostenintensive Methoden wie einem Gentest oder einer Biopsie im Rahmen einer Gastroduodenoskopie diagnostiziert werden (74).

1.3.5 Therapie

Die Therapie der NMI basiert hauptsächlich auf ernährungsmedizinischen Maßnahmen. Diese bestehen im Idealfall aus einer begleitenden Ernährungsberatung durch eine qualifizierte Fachperson, um die Betroffenen über das Management der vorliegenden Intoleranz aufzuklären und der Vermeidung der symptomauslösenden Nahrungsmittel. Die vermehrte gesellschaftliche und wirtschaftliche Etablierung veganer Produkte und die enorm gestiegene Auswahl an laktosearmen/-freien Produkten, ermöglicht laktoseintoleranten Personen einen weitestgehend beschwerdefreien Alltag. Weniger bekannt sind die Möglichkeiten des Managements rund um die FM. Hier gibt es einige Möglichkeiten (bspw. Glukose), die zu einer besseren Verträglichkeit beitragen können und einige Zucker (bspw. Sorbit), die Betroffene meiden sollten (75–77). Eine mögliche, die allgemeinen Maßnahmen begleitende Therapieoption der LI ist die enzymatische Supplementation (14). Vereinzelt Daten zur Laktase-Enzym-Supplementation sind für Säuglinge mit Koliken, jedoch ohne diagnostizierte LI vorliegend und werden im Systematic Review von Kozłowska-Jalowska et al. (78) als inkonklusiv beschrieben. Empfehlungen sind aufgrund der heterogenen Daten derzeit nicht möglich.

Wichtig zu erwähnen ist, dass die Zufuhr von Enzymen nicht bei dem Management der hereditären Fruktoseintoleranz und kongenitalen Laktoseinsuffizienz angewandt werden kann – bei beiden muss auf eine strikte Karenz von laktose- oder fruktosehaltigen Lebensmitteln geachtet werden. Die Therapie der sekundären Laktoseintoleranz basiert immer auf einer kausalen Therapie, indem die zugrundeliegende Erkrankung (z.B. Morbus Crohn) behandelt wird (79).

1.3.6 Vertreter

1.3.6.1 Laktoseintoleranz

Die Unverträglichkeit des Körpers gegenüber laktosehaltigen Produkten wie Milch oder Käse, aber auch als Trägerstoff in Arzneimitteln ist gut erforscht und nicht nur in Fachkreisen, sondern auch in der breiten Bevölkerung durchaus nicht fremd. Ursächlich für die Laktoseintoleranz ist eine Störung im Abbau, die auf ein Defizit des Enzyms Laktase zurückzuführen ist. Durch die fehlende Spaltung kann die Laktose nicht aufgenommen werden und gelangt weiter in den Dickdarm. Der alternative Abbauvorgang, der in diesem Fall durch die dort lokalisierten Milchsäurebakterien bewerkstelligt wird, ergibt die typische Beschwerdesymptomatik (Blähungen, Diarrhö etc.) (67).

Weniger bekannt sind die unterschiedlichen Formen der Laktoseintoleranz (LI) und der Ursprung der häufigsten Form, der sogenannten endemischen bzw. adulten LI. Grundsätzlich lässt sich die Intoleranz gegenüber dem Disaccharid Laktose in eine primäre und eine sekundäre Form abgrenzen. Die endemische LI zählt zur Gruppe der primären Laktoseintoleranzen. Hierzu zählen auch noch weitere Formen (bspw. kongenitale Laktoseintoleranz), die jedoch äußerst selten sind. Die endemische LI entsteht durch den Rückgang der Laktaseaktivität und ist die von Natur aus festgelegte Reaktion auf das Disaccharid, die nur durch eine Modifikation in den Genen, einem Teil der Weltbevölkerung zur Toleranz verhilft (67,69).

Auch wenn der Begriff Laktoseintoleranz mittlerweile Anklang in der breiten Bevölkerung gefunden hat, besteht auch hier, wie im Bereich der NMA, ein großer Bedarf an der Richtigstellung verschiedener in Zusammenhang mit der LI

stehenden Begriffe. So spricht man von einer Laktosemalabsorption, wenn die Verdauung des Milchzuckers durch verminderte Laktaseaktivität gestört ist und von einer Laktoseintoleranz, wenn dadurch Symptome verursacht werden (80). Zudem ist es wichtig eine LI von einer KMPA zu unterscheiden, die nicht nur in ihrem Pathomechanismus grundverschieden sondern auch eine gänzlich unterschiedliche Diagnostik und Therapie bedürfen (68).

1.3.6.2 Fruktoseintoleranz

Unter einer Fruktoseintoleranz wird die Unverträglichkeit gegenüber Fruktose, einem Disaccharid, verstanden. Auch hier gibt es verschiedene Formen. In Fachkreisen unterscheidet man zwischen einer hereditären Fruktoseintoleranz, die selten vorkommt und schon früh im Kindesalter diagnostiziert wird und der viel häufigeren intestinalen Fruktosemalabsorption, die auch erst im Laufe des Lebens entstehen kann. Umgangssprachlich wird häufig für beides der Begriff der Fruktoseintoleranz verwendet. Die Pathogenese der Fruktosemalabsorption ist eine Störung des Transports, während die der hereditären Fruktoseintoleranz in einem genetischen Enzymmangel, welches die Aufgabe hat, die Fruktose zu spalten, begründet ist. Auch die Symptome der beiden Formen sind verschieden. Bezogen auf die intestinale Fruktosemalabsorption, entstehen die Symptome ähnlich wie bei der Laktoseintoleranz. Aufgrund des gestörten Transportes kommt es zu einer verminderten Aufnahme der Fruktose ins Blut. Der Anteil, der nicht aufgenommen werden konnte, gelangt weiter in den Dickdarm und wird dort unter Entstehung von Gasen von Bakterien der Darmflora verstoffwechselt. Die hereditäre Fruktoseintoleranz hingegen kann durch den verminderten Abbau und der dadurch entstehenden Anhäufung von schädlichen Metaboliten potenziell lebensbedrohlich sein (67).

2 Material und Methoden

Um einen Überblick über dieses umfangreiche Thema der Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu geben, das trotz des begrenzten Umfangs einer Diplomarbeit die wichtigsten Punkte der Theorie und Praxis umfassen soll, wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt und die Ergebnisse anschließend zusammengefasst. Quellen der Literaturrecherche stellten vor allem Papers der medizinischen Datenbank PubMed, aber auch Fachbücher der medizinischen Universitäten Graz und Wien, dar. Zudem dienten Online-Fachzeitschriften und -artikel als Nachschlagewerk für die vorliegende Arbeit.

Um die Forschungsfragen gezielt zu beantworten, wurden vorab Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt und mittels sogenannten Keywords in der medizinischen Datenbank PubMed nach relevanter Literatur gesucht. Um die Literatursuche weiter einzuschränken, wurden neben Schlüsselwörtern sowie Ein- und Ausschlusskriterien auch Boolesche Operatoren eingesetzt. Die Literatursuche zu den einzelnen Themen dieser Diplomarbeit wurde getrennt voneinander durchgeführt.

Tabelle 2 (siehe Seite 39) zeigt die Schlüsselbegriffe, welche in der Datenbank PubMed eingegeben und mit Booleschen Operatoren (AND und OR) in Beziehung gesetzt wurden.

| | | Schlüsselwörter |
|---------------------------------|------------|---|
| Nahrungsmittelallergie | Diagnostik | food allergy, food hypersensitivity, food sensitivity, diagnosis of food allergy, food test, food provocation, oral food challenge, DBPCFC, prick-test, blood test, atopy patch test, food allergy, cow's milk allergy, hen's egg allergy, peanut allergy, IgE-mediated, specific IgE, component-resolved diagnostics, CRD, basophil activation test, BAT, SPT, double blind placebo controlled food challenge, sensitivity and specificity, predictive value of tests, adolescent, pediatric, children, infant |
| | Therapie | food allergy, food hypersensitivity, food sensitivity, cow's milk allergy, hen's egg allergy, peanut allergy, treatment, therapy, management, biologicals, immunotherapy, oral immunotherapy, subcutan immunotherapy, sublingual immunotherapy, epicutan immunotherapy, omalizumab, ligelizumab, etokimab, dupilumab |
| Nahrungsmittelintoleranz | Diagnostik | lactose intolerance, lactase deficiency, lactose malabsorption, fructose malabsorption, fructose intolerance, milk intolerance, functional bowel disorder, hydrogen breath test, fructose breath test, lactose breath test, methane breath test, carbohydrate breath test, carbohydrate challenge test, carbohydrate malabsorption, blood test, biopsy, noninvasive procedure, genetic test |
| | Therapie | lactose intolerance, lactose malabsorption, lactase deficiency, carbohydrate intolerance, lactase deficiency, milk intolerance, fructose intolerance, fructose malabsorption, functional bowel disease, therapy, supplement, management, lactase, children, infants, treatment, lactose free, enzyme, pediatric patient, diet |

Tabelle 2: Suchwörter der Literaturrecherche

Folgende Einschlusskriterien wurden angewandt: Literatur in deutscher und englischer Sprache, die sich auf die Altersgruppe der 0–18-Jährigen bezieht, sowie ausschließlich Literatur humaner Proband*innen. Weiters wurden für die Beantwortung der Forschungsfrage lediglich Studien, die im Zeitraum 2015 bis 2025 veröffentlicht wurden, eingeschlossen, um möglichst rezente Studien zu erfassen und den aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie des gewählten Themas, darzulegen. Als Studiendesign wurden randomisierte Studien, unabhängig ihres Verblindungsgrades und Art der Kontrollgruppe, Systematic Reviews, Metaanalysen und, um den aktuellen Stand der diagnostischen Tools adäquat aufzuzeigen, diagnostische Genauigkeitsstudien, berücksichtigt.

Zu den Ausschlusskriterien dieser Arbeit zählen Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache verfasst und Studien, die nicht an menschlichen Proband*innen durchgeführt wurden. Da sich diese Diplomarbeit fachlich auf die Pädiatrie fokussiert, wurden Studien an erwachsenen Proband*innen (>18 Jahre) nicht berücksichtigt, es sei denn, eine Subgruppenanalyse für Kinder und Jugendliche (≤ 18 Jahre) stand zur Verfügung. Zur Beantwortung der Forschungsfrage ausgeschlossen wurden Fallberichte, Fallserien, narrative Reviews, diagnostische Genauigkeitsstudien ohne Referenzstandard, Kommentare, Leserbriefe und Meinungsartikel.

Nach Eingabe der Schlüsselbegriffe, Anwendung der Booleschen Operatoren und Auswahl von Filtern (Ein- und Ausschlusskriterien), wurden die Titel, sowie zuerst das Abstract und im Anschluss der Volltext gesichtet. Um den Umfang relevanter Literatur zur Beantwortung der Forschungsfrage zu erweitern, wurde zusätzlich eine Handsuche mittels Vorwärts- und Rückwärtssuche durchgeführt. Anschließend wurde geeignete Literatur anhand international gültiger Zitierweise zitiert.

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Literaturrecherche zur Beantwortung der Forschungsfrage präsentiert.

3.1 Diagnostik der IgE-vermittelten NMA

Anhand des Suchprozesses wurden insgesamt 27 Studien zur Diagnostik der IgE-vermittelten NMA bei Kindern und Jugendlichen im Zeitraum 2015-2025, eingeschlossen. Elf der eingeschlossenen Studien haben sich mit dem SPT, 23 mit der sIgE/CRD und sechs mit dem BAT beschäftigt. Eine Studie wurde durchgeführt, um die offene Provokation mit der doppelblinden-placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation zu vergleichen.

Das Ziel hierbei war, Studien, die diagnostische Tools im Vergleich zur oralen Nahrungsmittelprovokation (engl. OFC, *oral food challenge*) untersuchten, zusammenzufassen und den aktuellen Stand, zu ermitteln. Folgendes konnte durch die Durchsicht der Ergebnisse der Literaturrecherche in PubMed gezeigt werden: der Fokus der Forschenden liegt vorrangig darauf, eine diagnostische Methode mit vergleichbaren Grenzwerten (sog. *Cut-offs*) zu etablieren, die eine Alternative zur OFC darstellt. Die eingeschlossenen Studien haben überwiegend die offene orale Nahrungsmittelprovokation als Referenzstandard gewählt.

Anhand der Recherche stellte sich heraus, dass der Fokus in den letzten zehn Jahren besonders auf vier diagnostischen Tests liegt: Prick-Test (SPT, *skin prick-test*), spezifisches IgE gegen Extrakte (sIgE), spezifisches IgE gegen verschiedene Allergenkomponenten (CRD, *component resolved diagnostic*) und Basophilenaktivierungstest (BAT).

Im Folgenden werden die Hauptergebnisse der eingeschlossenen Studien zur Diagnostik der IgE-vermittelten NMA überblicksmäßig dargestellt.

Eine portugiesische Studie, veröffentlicht im Jahr 2020, untersuchte die diagnostische Güte von SPT und sIgE verglichen zur OFC als Referenzstandard, unter dem Aspekt des vielfach in der Literatur beschriebenen Mangel an

vergleichbaren Grenzwerten. Den Ergebnissen der Studie nach liegt der Cut-off-Wert für den *Skin-Prick-Test* mit Kuhmilchextrakt bei >4,5mm (Sensitivität: 77%, Spezifität: 60%) und mit Casein bei >3mm (Sensitivität: 92%, Spezifität: 60%). Ein sIgE-Wert von >4,36 kUA/L gegen Kuhmilchextrakt zeigte eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 95%. Ein sIgE von >2,60 kUA/L gegen Casein war mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 95% assoziiert. Anhand der retrospektiven Analyse kamen sie zum Entschluss, dass trotz der Limitationen der untersuchten diagnostischen Tools das sIgE besser zur Diagnose der KMPA geeignet sei als der SPT (81). Zwei rezente Studien, veröffentlicht im Jahr 2025, untersuchten, gleich wie bei Neves et al. (81), sIgE gegen Casein als potenziellen Parameter in der Diagnostik der Kuhmilchallergie (82,83). Laut den Ergebnissen von Cogurlu et al. (82) sind das sIgE gegen Casein mit einem Cut-off-Wert von 4,68 kIU/L (Sensitivität: 75%, Spezifität: 84%) sowie der SPT mit Casein von 7mm (Sensitivität: 51,1%, Spezifität: 87,2%) die besten Prädiktoren, um eine Reaktion gegen gebackene Milch nachzuweisen.

Nieminen et al. (83) berichteten in der durchgeführten Studie davon, dass Casein-sIgE-Cut-off-Werte von <0,54 kU/L und >14,1 kU/L hilfreich in der Evaluation, ob eine Toleranz gegenüber gekochter Milch besteht, sein könnten.

Auch Petersen et al. (84) beschrieben in ihrer 2018 veröffentlichten Studie, dass sIgE gegen Kuhmilchextrakt und gegen Casein am besten geeignet sind, um das Outcome einer OFC bei Verdacht auf Kuhmilchallergie vorherzusagen. Im Vergleich zu anderen Studien veröffentlichten sie einen Cut-off-Wert des sIgE gegen Kuhmilchextrakt von $\geq 3,64$ kU/L (Sensitivität: 63%, Spezifität: 87%) und einen Cut-off-Wert des sIgE gegen Casein von $\geq 2,33$ kU/L (Sensitivität: 61%, Spezifität: 83%), betonten zudem, dass Grenzwerte aufgrund der Unterschiede in den Populationen nicht übertragbar sind. Laut der Studie von Petersen et al. (84) kann weder das sIgE gegen Kuhmilch noch das sIgE gegen Casein die OFC zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ersetzen.

Nicht nur Nieminen et al. (83) untersuchten Biomarker als Alternative zur OFC, um die Toleranzentwicklung bei Kuhmilchallergie zu evaluieren. Bereits 2016 veröffentlichten Kido et al. (85), dass SPT und sIgE bei der Evaluation hilfreich sein könnten.

Die Lücke an vergleichbaren Grenzwerten war auch der Ausgangspunkt einer spanischen Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Eiallergie. Zusammenfassend beschreiben die Autoren der Studie die bereits, zu diesem Thema vorliegenden Cut-off-Werte, als variabel und machen darauf aufmerksam, dass sIgE gegen Eiallergene zwar ein diagnostisch hilfreicher Parameter sein kann, die Zubereitungsform des Eies aber einen wesentlichen Einfluss auf die Reaktivität und Vorhersagekraft hat (86). Die potenzielle Nützlichkeit des sIgE untersuchte auch die Studie von Dang et al. (87) mit dem Fokus auf sIgE als Prädiktor für die Toleranzentwicklung bei Eiallergie. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass sIgE gegen Eiweiß der beste Prädiktor für persistierende Eiallergie ist und das Risiko für eine Persistenz, bei einer Sensibilisierung gegen alle vier Eiallergene (Gal 1-3, 5), erhöht ist. Dang et al. (87) und Gradman et al. (88) stimmen in ihren Studien überein, dass die Bestimmung einzelner Komponenten des sIgE bei Eiallergie keine Vorteile im Vergleich zur Bestimmung des sIgE gegen Eiweiß in der Vorhersage des Outcomes einer OFC, hat. Gradman et al. (88) berichteten in einer Studie über die Beobachtung, dass persistierend hohe Werte an sIgE gegen Eiweiß und Ovomuroid mit einer Persistenz der Eiallergie assoziiert sind und die sequentielle Messung dieser beiden Parameter, bei der Evaluation der Toleranzentwicklung hilfreich sein könnte.

Die in der Literatur beschriebenen, heterogenen Grenzwerte des SPT und sIgE bei Allergie gegen das Eiklar greift auch die Studie von Nacaroglu et al. (89) auf. Demzufolge zeigte der SPT in allen Altersgruppen eine höhere diagnostische Aussagekraft als die sIgE-Werte gegen Eiweiß. Laut den Ergebnissen hat ein Durchmesser der Induration >4mm im Rahmen des SPT mit Eiklar einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 96,5% und eine Spezifität von 97,8%. Im Gegensatz dazu wurde ein sIgE gegen Eiweiß mit dem Cut-off von 5,27 kU/L mit einem PPV von 76% und einer Spezifität von 86,6% beschrieben. Herausgeber*innen der Studie betonen die Wichtigkeit der Zusammenschau aller vorliegenden Befunde, um die Diagnose zu stellen.

Eine eingeschlossene Studie untersuchte, ob die Ratio von sIgE zu Gesamt-IgE (tlgE) ein besserer Prädiktor einer bestehenden IgE-vermittelten Kuhmilch- oder Hühnereiallergie als sIgE alleine ist und kam zum Ergebnis, dass der Einsatz der Ratio bei der Entscheidung über die Durchführung einer oralen Provokation nicht

empfohlen werden kann (90). Zur gleichen Erkenntnis kamen auch Gradman et al. (88).

Zahlreiche Studien wurden zur CRD im Zusammenhang mit der IgE-vermittelten Erdnussallergie durchgeführt. Besonderes Interesse besteht hierbei gegenüber Ara h 2, dessen Vorliegen als potenzieller Prädiktor für eine schwere allergische Reaktion angenommen wird (66,91,92). Martinet et al. (92) beschrieben in ihrer Studie, dass das sIgE gegen Ara h 2 der beste Prädiktor für das Outcome einer OFC sei. Laut dieser Studie deutet ein Cut-off-Wert des sIgE gegen Ara h 2 von $<0,44$ kU/L mit einer $>95\%$ Wahrscheinlichkeit auf milde Reaktionen bei einer oralen Provokation hin, währenddessen ein Cut-off-Wert des sIgE gegen Ara h 2 von >14 kU/L mit einer $>95\%$ Wahrscheinlichkeit mit schweren Reaktionen assoziiert ist. Zudem beschrieben sie, dass sIgE gegen Erdnuss (Gesamterdnuss) nicht zuverlässig zwischen Allergie und Toleranz unterscheiden kann. Dementgegen berichtete Peters et al. (65), dass die Daten ihrer prospektiven Studie darauf hindeuten, dass, eine im SPT beobachtete Abnahme des Indurationsdurchmessers sowie regrediente Werte des sIgE gegen Erdnuss für eine Toleranz sprechen könnten und vice versa. Kaur et al. (66) beschrieben den Einsatz von sIgE gegen Ara h 2 ebenso als sinnvoll, empfahlen aber diesen Parameter mit sIgE gegen Ara h 1 und Ara h 3 gemeinsam zu erheben, da sich diese Kombination in der durchgeführten Studie als starker Prädiktor für den Ausgang der OFC gezeigt hat.

Kansen et al. (93) untersuchten vorab veröffentlichte Ara h 2 Cut-off-Werte bei Erdnussallergie. Eingeschlossen wurden 113 Proband*innen im Alter von dreieinhalb bis 18 Jahren. Die Studie berichtete, dass bei Kindern und Jugendlichen bei einem sIgE gegen Ara h 2 von $\leq 0,1$ kUA/L eine Toleranz (Sensitivität 100%, Spezifität: 53,1%) und bei einem sIgE gegen Ara h 2 von $\geq 5,0$ kUA/L eine Allergie (Sensitivität: 98%, Spezifität: 53,1%) diagnostiziert werden kann (93). Auch Keet et al. (94) beschrieben den Einsatz von sIgE von Ara h 2 mit einem Cut-off-Wert von $\leq 0,1$ kUA/L (Sensitivität 96%, Spezifität 98%) als hilfreich in der Diagnostik der Erdnussallergie, insbesondere für Kinder- und Jugendliche mit hohem Risiko für eine Erdnussallergie. Laut dieser Studie könnte der Einsatz von sIgE gegen Ara h 2 die Anzahl der OFC reduzieren.

Im Gegensatz dazu berichteten Kim et al. (95), dass sIgE gegen Ara h 2 und sIgE gegen Erdnuss in der durchgeführten Studie zwar eine ähnliche diagnostische Performance aufwiesen, die AUC (*Area under the curve*) als Maß für die diagnostische Genauigkeit, des sIgE gegen Erdnuss (Gesamterdnuss) jedoch höher war. Anhand dieser Ergebnisse gehen die Herausgeber*innen von keinem zusätzlichen Nutzen durch die Bestimmung des sIgE gegen Ara h 2 aus.

Auch in Zusammenhang mit der Erdnussallergie wurde untersucht, ob der Einsatz des Quotienten aus komponentenspezifischem IgE und Gesamt-IgE einen diagnostischen Zusatznutzen hat. Diesbezüglich berichteten Grabenhenrich et al. (96), dass der Einsatz dieses Quotienten im Vergleich zum alleinigen Einsatz von sIgE gegen Ara h 2 keinen Benefit hat.

Neben Ara h 2 scheint auch die Sensibilisierung gegenüber Ara h 6 einen relevanten Stellenwert in der Diagnostik der Erdnussallergie zu haben. Kukkonen et al. (91) beschrieben in seiner prospektiven doppelblind-placebokontrollierten Studie, dass sIgE gegen Ara h 6 der beste Prädiktor für eine schwere Erdnussallergie sei und kamen wie Keet et al. (94) und Comberiati et al. (97) zum Entschluss, dass die CRD die Anzahl an OFC in der Praxis reduzieren könnte.

Die Kombination von sIgE gegen Ara h 2 und Ara h 6 ergab in einer japanischen Studie jedoch keinen Vorteil im Vergleich zu Ara h 2 als alleiniger Parameter über die Aussage einer potenziellen anaphylaktischen Reaktion bei oraler Provokation (98).

Nur eine der eingeschlossenen Studien wurde durchgeführt, um die offene und doppelblinde-placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation zu vergleichen. Forscher*innen der ALDORADO Studie (Allergy Diagnosed by Open or Double blind food challenge) berichteten anhand der Ergebnisse von einer Vergleichbarkeit der Befunde zwischen offener und doppelt-verblindeter-placebokontrollierter Provokation in einer Population von Kindern (>4 Jahren) und Jugendlichen mit vermuteter Cashew-, Haselnuss- oder Erdnussallergie (99).

Vor allem der BAT wurde im letzten Jahrzehnt intensiv erforscht und gilt unter Forscher*innen als vielversprechende Methode in der Diagnostik der IgE-vermittelten NMA. In einigen, hier eingeschlossenen Studien, wird sogar von einer

Überlegenheit des BAT gegenüber anderen diagnostischen Methoden gesprochen. Der BAT könnte den Einsatz von oralen Provokationen im klinischen Alltag verringern (100–103). Laut Santos et al. (104) konnte der BAT, im Vergleich zu anderen getesteten diagnostischen Tools, am besten zwischen erdnuss-toleranten und allergischen Proband*innen unterscheiden.

Die hohe diagnostische Performance des BAT wurde auch durch die Ergebnisse der Studie von Krawiec et al. (105), die 2023 veröffentlicht wurde, hervorgehoben. Demzufolge führte der BAT, im Vergleich zu SPT und sIgE, häufiger zu einer Reduktion der DBPCFC. Herausgeber*innen dieser Studie betonen zudem den Vorteil der Kombination von BAT und dem bereits im klinischen Alltag gut etablierten sIgE zur Reduktion von oralen Provokationen.

3.2 Therapie der IgE-vermittelten NMA

Der Großteil der eingeschlossenen Studien beschäftigte sich mit der oralen, vereinzelte mit der sublingualen, keine mit der epithelialen Immuntherapie. Zwölf der eingeschlossenen wissenschaftlichen Arbeiten wurden zur IgE-vermittelten Erdnussallergie durchgeführt, acht zur IgE-vermittelten Kuhmilchallergie und sechs zur IgE-vermittelten Hühnereiallergie. Eine Studie, bei denen Omalizumab und jeweils eine Studie, bei denen Antihistaminika oder Probiotika in Kombination mit der Immuntherapie untersucht wurden, wurden nach dem Volltext-Screening miteingeschlossen. Die Literaturrecherche hat den derzeitigen Fokus der Forscher*innen im Hinblick auf die Immuntherapie, vor allem der oralen Applikation, veranschaulicht.

3.2.1 Immuntherapie bei IgE-vermittelter Kuhmilchallergie

Dantzer et al. (106,107) untersuchten in zwei Studien die Effekte der gebackenen Milch im Rahmen der OIT bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Kuhmilchallergie. In beiden Studien wird anhand der Ergebnisse von einer wirksamen und sicheren Therapiemöglichkeit gesprochen.

Takaoka et al. (108) untersuchten in einer Studie unter anderem die Wirksamkeit einer niedrig- und hochdosierten OIT mit Milch bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Kuhmilchallergie. Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die

Dosis in einer OFC nach Intervention zwar in beiden Gruppen erhöht ist, es aber zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit gibt.

Die 2021 veröffentlichte ORIMA-Studie untersuchte neben der Sicherheit auch die Wirksamkeit der OIT bei Kindern mit Kuhmilchallergie und konnte folgende Ergebnisse verzeichnen: Die Hälfte der Proband*innen der Interventionsgruppe (OIT) zeigte sich reaktionslos in der DBPCFC, die nach der Intervention durchgeführt wurde, im Vergleich zu null Proband*innen der Kontrollgruppe (Vermeidung) (109).

Inuo et al. (110) führten eine Studie zur OIT mit partiell hydrolysiertes Formulanahrung (pHF) bei Kinder mit Kuhmilchallergie durch und zeigten, dass der Schwellenwert nach 16 Wochen signifikant höher war als in der Kontrollgruppe mit extensiv hydrolysiertes Formulanahrung (eHF). In der Studie von Van Boven et al. (111) konnte die Wirksamkeit eines gekochten Kuhmilchproteinprodukts (iAGE) aufgrund der kleinen Stichprobe nicht evaluiert werden.

3.2.2 Immuntherapie bei IgE-vermittelter Hühnereiallergie

Die Literaturrecherche ergab nach Volltextscreening sechs Studien zur Immuntherapie bei Eiallergie, die sich alle auf die OIT beziehen, aber unterschiedlich prozessierte Eiprodukte verwendeten. Eine Studie von Kim et al. (112) untersuchte die Wirksamkeit der OIT mit gebackenem Ei im Vergleich mit einem standardisierten Eiweißpulver über zwei Jahre und kam anhand der Ergebnisse zum Entschluss, dass eine OIT mit standardisiertem Eiweißpulver eher eine vorübergehende Reaktionslosigkeit erzielt als gebackenes Ei. Im Gegensatz dazu wurde bei Palosuo et al. (113) und Escudero et al. (114) rohes Ei als Intervention verwendet. Auch hier zeigte sich die OIT der Vermeidung als Kontrollgruppe überlegen.

Eine der eingeschlossenen Studien untersuchte den Einsatz der rOIT (*rush oral immunotherapy*) anhand unterschiedlicher Startzeitpunkte. Sie konnte in der Gruppe die bereits zu Beginn die rOIT erhielt eine signifikante Erhöhung der Schwellendosis, aber auch vermehrte Nebenwirkungen im Vergleich zur Gruppe, die erst nach drei Monaten nach Studienbeginn mit der rOIT startete, verzeichnen (115).

Zwei weitere kleine Studien zur OIT bei Eiallergie zeigten bessere Ergebnisse im Sinne einer Desensibilisierung bei Proband*innen, die mit OIT behandelt wurden (116,117).

3.2.3 Immuntherapie bei IgE-vermittelter Erdnussallergie

Eine rezente Studie von Sicherer et al. (118) zur oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie im Kindes- und Jugendalter zeigte, dass 32/32 der Interventionsgruppe (P-OIT) im Vergleich zu 3/30 der Kontrollgruppe (Vermeidung), den vorab festgelegten Endpunkt von 9043 mg Erdnussprotein in der DBPCFC konsumieren konnten, ohne dosislimitierende Symptome zu entwickeln. Die Besonderheit dieser Studie ist, dass Proband*innen eingeschlossen wurden, die vor der Studienteilnahme erst ab einer höheren Menge (mindestens 143mg) an Erdnussprotein allergisch reagierten und somit häufig nicht Zielgruppe von Forschungsgruppen sind. Laut dieser Studie kann P-OIT den Schwellenwert bei Patient*innen, die allergisch auf Erdnüsse reagieren, erhöhen.

Vickery et al. (119) beschrieben in ihrer im Jahr 2018 veröffentlichten PALISADE-Studie zur P-OIT mit AR101 ähnliche Ergebnisse. Diese in Nordamerika und Europa durchgeführte, randomisierte, doppelblind-placebokontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie umfasste insgesamt 551 Proband*innen, wovon 496 zwischen vier und 17 Jahre alt waren. In der PALISADE Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Interventionsgruppe (P-OIT) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Vermeidung) nach der Intervention größere Mengen an Erdnussprotein tolerieren konnten. Außerdem zeigte die Interventionsgruppe eine weniger schwere Reaktion in der End-DBPCFC als die Vermeidungsgruppe.

Die POSEIDON-Studie untersuchte die P-OIT mit PTAH im Vergleich mit Placebo bei Kindern im Alter von ein bis vier Jahren, die bei einer Menge von 300mg Erdnussprotein dosislimitierende Symptome aufwiesen. 73,5% der Interventionsgruppe versus 6,3% der Kontrollgruppe erreichten den primären Endpunkt, indem sie in einer DBPCFC am Ende der Studie 600mg Erdnussprotein unter maximal milden Symptomen zu sich nehmen konnten (120).

Eine schwedische Studie, die unter dem Namen SmaChO (small children oral immunotherapy) bekannt ist und insgesamt für mehr als drei Jahre anberaumt ist, wurden im Jahr 2024 erste Ergebnisse nach einer Dauer von einem Jahr veröffentlicht. Es handelt sich um eine randomisiert, kontrollierte, Open-Label Studie, die P-OIT bei Kindern im Alter von ein bis drei Jahren untersucht. Laut der Studie zeigen erste Ergebnisse, dass eine OIT mit langsamer Dosissteigerung und niedriger Erhaltungsdosis wirksam und sicher zu sein scheint (121).

Blumchen et al. (122) und Fauquert et al. (123) konnten ebenso in ihren Studien die Überlegenheit der OIT gegenüber Placebo feststellen.

In der internationalen ARTEMIS-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der P-OIT mit AR101 in europäischen Kindern und Jugendlichen mit einer bekannten Erdnussallergie untersucht. Primärer Endpunkt war der Anteil der Proband*innen, der nach neun Monaten P-OIT versus Placebo, eine einzige Dosis von 1000mg Erdnüssen ohne dosislimitierende Symptome zu sich nehmen kann. Dies gelang 77/137 der Interventionsgruppe und 1/43 der Kontrollgruppe (124).

Kim et al. (125) veröffentlichten im Jahr 2023 Ergebnisse betreffend SLIT als Behandlungsansatz bei Erdnussallergie im Kindes- und Jugendalter. Laut der Studie stellt die SLIT bei Erdnussallergie in der untersuchten Proband*innengruppe eine sichere und wirksame Möglichkeit zur Induktion der Desensibilisierung dar. In einer Subgruppenanalyse konnten die besten Ergebnisse bei jüngeren Kindern, vor allem in der Gruppe der ein- bis zweijährigen, erzielt werden.

Die Literatursuche ergab keine passenden Treffer für die epitheliale Immuntherapie bei IgE-vermittelter NMA im Kindes- und Jugendalter.

3.2.4 Einsatz von Probiotika oder Omalizumab

Es gibt zahlreiche Studien, die den Effekt von Probiotika isoliert oder im Zusammenhang mit der Immuntherapie bei Kindern- und Jugendlichen mit NMA untersuchen, doch nur eine hat den Einschlusskriterien entsprochen. In einer australischen Studie, in der Probiotika in Kombination mit P-OIT als Interventionsgruppe im Vergleich zu Placebo-Placebo als Kontrollgruppe

untersucht wurden, konnte eine vorübergehende Reaktionslosigkeit in 23/28 der Interventionsgruppe und 1/28 der Kontrollgruppe erhoben werden. Laut der Studie könnten Probiotika in Kombination mit oraler Immuntherapie bei der Induktion der vorübergehenden Reaktionslosigkeit hilfreich sein. Welche Rolle Probiotika ohne OIT haben, wurde in dieser Studie nicht untersucht (126).

In einer japanischen Studie wurde Omalizumab in Kombination mit der OIT untersucht. Laut der randomisierten, unverblindeten Studie, die insgesamt 16 Teilnehmende umfasste, könnte Omalizumab in Kombination mit der OIT in der Therapie bei Kindern mit Kuhmilchallergie hilfreich sein (127).

3.2.5 Nebenwirkungen der Immuntherapie bei NMA

23 von 24 eingeschlossenen Studien berichteten über den Kritikpunkt der Immuntherapie – die Nebenwirkungen. Viele der angeführten Studien betonen, dass diese in ihrer Häufigkeit und Ausprägung nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Vor allem die OIT gilt als nebenwirkungsreiche Intervention. Auch wenn die unerwünschten Nebenwirkungen meist von milder Ausprägung sind, führen diese häufig zu verringerter Compliance und/oder Abbruch seitens der Proband*innen (106–110,112–129).

Takaoka et al. (108) berichteten in ihrer Studie, dass in der Interventionsgruppe mit höherer Dosierung der Milch-OIT mehr höhergradige Nebenwirkungen zu beobachten waren als in der Gruppe mit niedriger Dosierung.

Selbst in der PISCES Studie, in der Antihistaminika als Prämedikation eingesetzt wurden, die das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen unter der Immuntherapie verringern sollten, wurden diese verzeichnet. Proband*innen, die mit OIT und Antihistaminika therapiert wurden, hatten ein ähnliches Risiko für Nebenwirkungen wie die Placebo-Placebo Gruppe, einzig die Anzahl der moderaten und schweren Nebenwirkungen konnten mit der Medikation gesenkt werden (128).

3.3 Diagnostik der Nahrungsmittelintoleranzen

Die Literaturrecherche in der Datenbank PubMed ergab für die Diagnostik von LI und FM im Zeitraum von 2015-2025 mit den festgelegten Kriterien jeweils ein relevantes Ergebnis. Durch die zusätzlich durchgeführte Literaturanalyse mittels Vorwärts- und Rückwärtssuche, konnte dieses Kapitel um weitere relevante Studien ergänzt werden.

Ein Systematic Review, das u.a. die Datenlage zur Diagnostik der primären und sekundären LI untersuchte, berichtete, dass der H₂-Atemtest das am häufigsten angewandte diagnostische Tool bei LI sei. Laut dieser systematischen Übersichtsarbeit ist die Datenlage diesbezüglich, vor allem im Kleinkindalter, stark begrenzt und heterogen (74).

Vier der eingeschlossenen Studien untersuchten den CH₄-Atemtest im Vergleich zum H₂-Atemtest. Während Schneider et al. (130) in einer 2020 veröffentlichten Studie von keinem Nutzen der zusätzlichen CH₄-Messung bei FM und Rojo et al. (131) aus dem Jahre 2018 dies auch in Bezug auf die LI berichteten, beschrieben De Geyter et al. (132) einen zusätzlichen Benefit einer kombinierten H₂- und CH₄-Atemtestung bei LI. Den potenziell nützlichen Aspekt der zusätzlichen CH₄-Messung im Rahmen der Diagnostik der LI beschrieben auch Ruzsanyi et al. (133). Schneider et al. (130) untersuchten die Blutzuckermessung im Rahmen der Diagnostik der FM und kamen anhand der Studienergebnisse zum Entschluss, dass dadurch kein zusätzlicher Nutzen erzielt werden kann.

Rezente Studien, wie bspw. die von Hammer et al. (134), kritisieren die fehlende standardisierte Symptomerfassung im Rahmen des Atemtests. Dies bildete den Ausgangspunkt für eine eingeschlossene Studie. So haben Hammer et al. (134) einen symptombasierenden Fragebogen bei Atemtests, welcher relevante gastroenterologische Symptome in kindergerechter Sprache erfasst, entwickelt. Laut dieser in Österreich durchgeführten Studie ist der von ihnen entwickelte Fragebogen ein valides und objektives Messinstrument und kann zur Erfassung der Symptome während Atemtestungen herangezogen werden.

Schneider et al. (130), Hammer et al. (134) Ruzsanyi et al. (133) und Kwiecien et al. (135) beschrieben in den jeweiligen Studien, dass das Ergebnis des H₂-Atemtests und das Vorliegen von Symptomen häufig nicht miteinander korrelieren.

Wichtig sei, Testungen bei bestehendem klinischen Verdacht durchzuführen und die Diagnose unter Beachtung aller vorliegenden Befunde zu stellen (136).

3.4 Therapie der Nahrungsmittelintoleranzen

Die durchgeführte Literaturrecherche zur Therapie der NMI mit Fokus auf LI und FM mit den vorab festgelegten Kriterien im Zeitraum von 2015-2025 erzielte ein relevantes Ergebnis.

Die eingeschlossene Studie untersuchte den Effekt von konventioneller Milch (enthält A1- und A2- β -Casein) im Vergleich zur in der Studie verwendeten Milch (nur A2- β -Casein) bei laktoseintoleranten Kindern im Alter von fünf bis sechs Jahren. Primärer Endpunkt war die Veränderung der gastrointestinalen Symptome während der Intervention im Vergleich zum Ausgangszustand. Proband*innen, die Milch mit A2- β -Casein konsumierten, zeigten signifikant weniger schwere gastrointestinale Symptome wie die Proband*innen, die die konventionelle Milch verzehrten (137).

Eckpunkte zur Diagnostik und Therapie der Nahrungsmittelunverträglichkeit im Kindes- und Jugendalter

- ❖ Diagnostisches Verfahren der Wahl bleibt bei den NMA weiterhin die orale Provokation, bei den NMI (LI und FM) der H₂-Atemtest.
- ❖ Die OFC wird aufgrund ihrer nebenwirkungsreichen Durchführung kritisiert, der Fokus auf nebenwirkungsarme, aber qualitative diagnostische Äquivalente zur OFC werden intensiv erforscht – CRD und BAT stehen derzeit im Fokus.
- ❖ Fehlende validierte Cut-off-Werte der diagnostischen Tools stellen sowohl ein Problem im Bereich der NMA, aber auch der NMI dar.
- ❖ Der H₂-Atemtest wird in breiten Bereichen der Praxis angewandt, seine Aussagekraft bleibt dennoch weiterhin umstritten; diesbezüglich wird versucht, durch den zusätzlichen Einsatz von CH₄-Atemtestungen und validierten Symptomfragebögen die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen, Ergebnisse dazu sind widersprüchlich.
- ❖ Die strikte Allergenkenz bleibt weiterhin obligater Bestandteil der IgE-vermittelten NMA.
- ❖ Das Hauptaugenmerk der Therapie der IgE-vermittelten NMA liegt therapeutisch neben dem bereits etablierten Notfallmanagement auf der Immuntherapie, im Zentrum steht die orale Immuntherapie.
- ❖ Zur OIT alternative, nebenwirkungsarme Applikationsformen (SLIT, EPIT) sind Gegenstand der Forschung, derzeit fehlt es jedoch an offiziell zugelassenen Produkten.
- ❖ Der Einfluss von Substanzen wie Omalizumab, Antihistaminika und Probiotika in der Therapie der IgE-vermittelten NMA ist derzeit noch ungeklärt.
- ❖ Durch ernährungsmedizinische Maßnahmen können die Beschwerden bei NMI vermieden und die Lebensqualität erhöht werden.

Tabelle 3: Eigene Zusammenfassung der Eckpunkte zum aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie der NMU im Kindes- und Jugendalter basierend auf den in dieser Arbeit genannten Quellen

4 Diskussion

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Das Ziel dieser Arbeit war, gestützt auf einer umfangreichen Literaturrecherche, eine Übersicht der Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Kindes- und Jugendalter mit allgemeinen grundlegenden Informationen und den aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie zu erstellen.

Die Analyse der Literatur hat gezeigt, dass zwar ein Teil der Studien zur Diagnostik und Therapie der NMU im Zeitraum 2015-2025 auf den bereits, in der Praxis etablierten Methoden beruht, sich aber der Großteil auf zukunftsorientierte Alternativen stützt.

Im Bereich der IgE-vermittelten NMA lässt sich, anhand der eingeschlossenen Studien, in Zusammenschau mit der aktuell gültigen Leitlinie zusammenfassen, dass SPT und extraktbasiertes sIgE gemeinsam mit einer aussagekräftigen Anamnese die Grundpfeiler der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie darstellen. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass der Fokus der Forscher*innen vor allem auf innovative Verfahren wie dem BAT und die CRD gerichtet ist. Beide Methoden fungieren nicht als Mittel der ersten Wahl, können laut Literatur aber, durch ihre hohe diagnostische Aussagekraft, vor allem in unklaren Fällen oder bei Hochrisikopatient*innen zusätzliche Erkenntnisse bringen und die Diagnosefindung erleichtern. Grund für die intensive Erforschung moderner diagnostischer Tools sind laut den eingeschlossenen Studien zum einen die Heterogenität der Cut-off-Werte bereits etablierter Verfahren, welche in einer Varianz der diagnostischen Kenngrößen resultiert und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse maßgeblich beeinflusst und zum anderen die Anwendung des Goldstandards, der DBPCFC, zu sein, die neben dem hohen organisatorischen Aufwand auch Komplikationen mit sich bringen kann. Im Hinblick auf die Therapie der IgE-vermittelten NMA, wurde veranschaulicht, dass die Immuntherapie, vor allem die orale Applikation, den Ausgangspunkt für viele Studien bildete, diese jedoch aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate von vielen Expert*innen kritisiert wird. Studien zu alternativen Applikationsformen wurden vereinzelt durchgeführt, aussagekräftige Daten sowie offiziell zugelassene Produkte fehlen jedoch.

Bezogen auf die NMI erweist sich die Studienlage der letzten zehn Jahre als äußerst eingeschränkt. Als diagnostisches Tool der Wahl gilt nach wie vor der H₂-Atemtest, obwohl dieser aufgrund seiner diagnostischen Kenngrößen immer wieder in der Kritik steht. Die Ergebnisse der, mit dem H₂-Atemtest verglichenen diagnostischen Methoden, zeigten sich in den eingeschlossenen Studien widersprüchlich bzw. aufgrund der geringen Anzahl an Studien nicht aussagekräftig. Auch im Bereich der therapeutischen Möglichkeiten zeigte sich die Datenlage im vorgegebenen Zeitraum stark limitiert. Angesichts dessen ist anzunehmen, dass sich die Diagnostik und Therapie weiterhin auf die bereits etablierten vor dem Zeitpunkt 2015 befindlichen Studiendaten und Erkenntnissen stützt.

4.2 Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Anhand der ausführlichen Literaturrecherche wurden die in Fachkreisen viel diskutierten Einschränkungen der Theorie und Praxis, bezogen auf die Nahrungsmittelunverträglichkeit im Kindes- und Jugendalter, bekräftigt. Dies betrifft vor allem die Heterogenität der Daten und die daraus resultierende schwere Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die Stichprobengröße ist in den meisten eingeschlossenen Studien sehr klein; die Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begriffsdefinition weisen eine starke Varianz auf, was zu einer eingeschränkten Aussagekraft und Übertragbarkeit der Studienergebnisse beiträgt. In diesem Kontext sind Begriffe wie Desensibilisierung, Toleranz, Intoleranz, Malabsorption und Nahrungsmittelunverträglichkeit je nach durchgeführter Studie und Fachliteratur individuell definiert und bilden den Ausgangspunkt für Fehlinterpretationen. Während Proband*innen in einer Studie bereits mittels Anamnese und ohne weiterführende Diagnostik als Allergiker*innen bezeichnet werden, wird in einer anderen Studie der Goldstandard, die DBPCFC, als Einschlusskriterium vorausgesetzt. Somit sind bereits die Ausgangspunkte der Teilnehmer*innen am Beginn der Studie nicht vergleichbar und die Endergebnisse nicht übertragbar.

Die Dauer einer Intervention stellt ein Schlüsselement dar – auch diese variiert zwischen den Studien stark und reicht von wenigen Wochen bis mehreren

Monaten, selten über mehrere Jahre. Dies wird durch den Mangel an therapeutischen Langzeitstudien sichtbar und führt dazu, dass vor allem der langfristige Effekt der Immuntherapie auch nach Beendigung bisher unklar ist. Die geringe Anzahl der Studien über die Langzeitauswirkung, besonders mit Fokus auf die Immuntherapie bei NMA ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass diese Möglichkeit der Intervention erst in den letzten Jahren, in diesem Bereich, zunehmend an Relevanz gewonnen hat und eine länger andauernde Behandlungsdauer bei vielen Proband*innen durch den Aufwand und der potenziellen Nebenwirkungen mit einer verminderten Compliance oder auch Studienabbrüchen einhergeht.

Die Datenlage zur Diagnostik der NMI bei pädiatrischen Patient*innen zeigte eine ausgeprägte Limitation, obwohl die diagnostische Aussagekraft der Atemtests, die das diagnostische Mittel der Wahl bei LI und FM auch im Kindes- und Jugendalter darstellen, bemängelt wird. Ähnliches konnte bei der Erhebung der Datenlage zur Therapie der NMI in der Pädiatrie verzeichnet werden. Die Limitationen diesbezüglich könnten darauf zurückzuführen sein, dass die angewandten Methoden bereits seit Jahrzehnten etabliert sind und deren Forschungshöhepunkt bereits vor dem Jahr 2015 liegt. Erwähnenswert ist, dass es derzeit keine Leitlinie gibt, die sich explizit den NMI (LI, FM) widmet, obwohl diese auch in dieser Altersgruppe keine Rarität darstellen.

Limitationen dieser Arbeit könnten sich auch durch die Beschränkung auf Studien in deutscher und englischer Sprache, die ausgewählte Altersgruppe sowie den Zeitraum von zehn Jahren ergeben haben. Zudem handelt es sich bei vielen der eingeschlossenen Studien um retrospektive Analysen, deren Verzerrungsrisiko höher ist als das der prospektiven Studien.

4.3 Implikationen für Theorie und Praxis

Wie häufig in der Literatur beschrieben, wird von den Betroffenen selbst oder deren Angehörigen intuitiv von einer NMU, meist von einer NMA, ohne jegliche diagnostische Abklärung, mit der Konsequenz der Vermeidung der verdächtigen

Lebensmittel ausgegangen. Dadurch werden meist unbewusst Risiken wie Nährstoffmängel in Kauf genommen. Anhand der zielgerichteten Diagnostik kann die häufig fälschlicherweise angenommene Unverträglichkeit ausgeschlossen und die falsch hohe Prävalenz widerlegt werden. Der Einsatz von innovativen diagnostischen Methoden und die Kombination derer mit bereits im praktischen Alltag etablierten Verfahren, kann zu einer sicheren, zeitnahen und ressourcenschonenden Diagnosestellung beitragen. Die therapeutischen Möglichkeiten der hier beschriebenen Unverträglichkeiten sind bis dato noch nicht vollständig ausgeschöpft und teilweise ungeklärt, können in vielen Fällen jedoch eine verbesserte Lebensqualität fördern.

4.4 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Aufgrund des begrenzenden Umfangs dieser Arbeit und der umfassenden Menge an Informationen das dieses Thema mit sich bringt, war es nur teilweise möglich, die Facetten der NMU in dieser spezifischen Altersgruppe zu behandeln.

Zukünftige Arbeiten zu diesem Themenbereich, die die seltenere, in dieser Arbeit nicht behandelten IgE-vermittelten NMA (z.B. Weizenallergie, Sojaallergie) und NMI wie Histaminintoleranz im Kindes- und Jugendalter aufarbeiten, könnten als wichtiges Nachschlagewerk dienen. Von besonderem Interesse könnten Literaturarbeiten zum aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie der nicht-IgE-vermittelten NMA, die bisher weitaus weniger erforscht als die IgE-vermittelte NMA ist, sein. Aufgrund der in der Literatur unterschiedlich definierten Altersgrenzen der Jugendlichen könnten zukünftige Arbeiten die Altersspanne erweitern und Studien, die Proband*innen bis inklusive ihres 19. Lebensjahres einschließen, berücksichtigen und somit zusätzliche potenziell wichtige Erkenntnisse liefern. Die Ergebnisse dieser Arbeit können als Ausgangspunkt für eine vertiefende Analyse der Problematik hinsichtlich unterschiedlicher Grenzwerte diagnostischer Verfahren der NMU dienen. Zudem könnten weiterführende Arbeiten prüfen, inwiefern sich eine NMU auf die Lebensqualität bzw. sozioökonomische Bereiche der Betroffenen und deren Angehörigen auswirkt.

5 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Literaturlarbeit zeigt anhand der Ergebnisse der durchgeföhrtten Literaturrecherche, dass das Thema der NMU als Ganzes noch Bedarf an weiterföhrender Forschung, aber auch an Aufklärung in der Gesellschaft hat. Was die Literaturrecherche der letzten zehn Jahre sichtbar gemacht hat, ist, dass zum aktuellen Zeitpunkt die bereits etablierten diagnostischen Methoden weiterhin im klinischen Alltag umgesetzt werden und bis dato nicht durch innovative Verfahren ersetzt werden konnten. Was durch die Analyse der Literatur jedoch auch verdeutlicht wurde, ist der Mangel an international vergleichbaren Grenzwerten der diagnostischen Mittel sowie der Bedarf an übereinstimmenden Definitionen von Fachbegriffen, um die Interpretation im Forschungs- aber auch im Anwendungsbereich vergleichbar zu machen. Lücken bestehen auch im therapeutischen Bereich, vor allem in Hinblick auf Langzeitstudien.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass durch die Literaturrecherche zum einen gezeigt werden konnte, dass die NMU allergischer und nicht-allergischer Herkunft zwar ein zunehmendes Problem in weiten Bereichen der Welt darstellen, jedoch häufig, vor allem durch subjektive Bewertung, in ihrem Vorkommen überschätzt werden. Zum anderen wird auch der Mangel an reliablen Daten zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Population ersichtlich. Erwähnenswert sind dennoch Erkenntnisse rund um diagnostische Verfahren wie CRD und BAT sowie die therapeutischen Aspekte der Immuntherapie bei IgE-vermittelter NMA.

Zu klären gilt, wie die Integration moderner diagnostischer und therapeutischer Methoden der NMU in den praktischen Alltag bewerkstelligt werden kann, um einerseits ressourcenschonend zu agieren und andererseits eine hohe Patient*innensicherheit zu gewährleisten.

6 Literaturverzeichnis

1. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020;20(5):437–53.
2. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813–24.
3. Walsh J, Meyer R, Shah N, Quekett J, Fox AT. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations. *Br J Gen Pract.* 2016;66(649):e609–11.
4. Spolidoro GCI, Amara YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78(2):351–68.
5. Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *BMJ.* 2021;372:n251.
6. Leung ASY, Wong GWK, Tang MLK. Food allergy in the developing world. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):76-78.e1.
7. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yürek S, Reich A, Fiandor A, et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries—The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2020;75(9):2294–308.
8. Foong RX, Santos AF. Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(2):223–33.
9. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(10):1534–41.
10. Légeret C, Lohmann C, Furlano RI, Köhler H. Food intolerances in children and adolescents in Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2023;182(2):867–75.
11. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–46.
12. Körner U, Schareina A. Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten: Diagnostik, Therapie und Beratung. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020.
13. Cox AL, Sicherer SH. Classification of adverse food reactions. *J Food Allergy.* 2020;2(1):3–6.

14. Österreichische Gesellschaft für Ernährung. Ernährung von A-Z [Internet]. 2019 [zitiert am 17. November 2025]. Verfügbar unter: <https://www.oege.at/category/ernaehrung-von-a-z/>
15. Medizinischen Universität Wien. Faktencheck Nahrungsmittelallergie [Internet]. [zitiert am 14. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.meduniwien.ac.at/unsere-abteilungen/institut-fuer-pathophysiologie-und-allergieforschung/unsere-forschungsprojekte/nahrungsmittelallergie/faktencheck-nahrungsmittelallergie/>
16. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. Allergologie in Klinik und Praxis: Allergene - Diagnostik - Therapie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2022.
17. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):668-676.e1-2.
18. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KEC, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016;71(3):350–7.
19. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015;70(8):963–72.
20. Grijincu M, Buzan MR, Zbîrcea LE, Păunescu V, Panaitescu C. Prenatal Factors in the Development of Allergic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6359.
21. Johansson E, Mersha TB. Genetics of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021;41(2):301-19.
22. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, Hrsg. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 5. vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer; 2020.
23. Muraro A, Lemanske Jr. RF, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* 2017;72(7):1006–21.
24. Herdegen T, Hrsg. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. 5. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2024.
25. Psaroulaki E, Katsaras GN, Samartzi P, Chatziravdeli V, Psaroulaki D, Oikonomou E, et al. Association of food allergy in children with vitamin D insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2023;182(4):1533–54.
26. Luo C, Sun Y, Zeng Z, Liu Y, Peng S. Vitamin D supplementation in pregnant women or infants for preventing allergic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(3):276-84.

27. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013;68(2):220–8.
28. Murdaca G, Gerosa A, Paladin F, Petrocchi L, Banchero S, Gangemi S. Vitamin D and Microbiota: Is There a Link with Allergies? *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4288.
29. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*. 2018;73(1):145-152.
30. World Health Organization. Breastfeeding [Internet]. [zitiert am 7. Oktober 2025]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/health-topics/breastfeeding>
31. Ding Y, Zhu C, Li S, Liu N, Liu Q, Li W, et al. Breastfeeding and risk of food allergy and allergic rhinitis in offspring: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Pediatr*. 2024;183(8):3433-43.
32. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: The Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):135-43.e1-12.
33. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803-13.
34. Perkin MR, Logan K, Marris T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1477-86.e8.
35. Logan K, Bahnson HT, Ylescupidez A, Beyer K, Bellach J, Campbell DE, et al. Early introduction of peanut reduces peanut allergy across risk groups in pooled and causal inference analyses. *Allergy*. 2023;78(5):1307-18.
36. Skjerven HO, Lie A, Vettukattil R, Rehbinder EM, LeBlanc M, Asarnoj A, 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):2398–411.
37. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy and Immunol*. 2021;32(5):843–58.
38. Marris T, Logan K, Craven J, Radulovic S, McLean WHAI, Lack G, et al. Dog ownership at three months of age is associated with protection against food allergy. *Allergy*. 2019;74(11):2212–9.
39. Levin ME, Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Gray CL, et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):415–26.

40. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang MLK, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy*. 2012;67(11):1415–22.
41. Wiesner T, Smolle J, Fried I, Sterry W, Kerl H, Hrsg. *Das Derma-Kurs-Buch: fallbezogenes Lehrbuch zur Dermatologie, Allergologie und Venerologie*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter; 2012.
42. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057–76.
43. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie - Training und Edukation (AGATE). *Allergo J*. 2021;30(1):20–49.
44. Dobbertin-Welsch J, Staudacher O, Yürek S, Trendelenburg V, Tschirner S, Ziegert M, et al. Organ-specific symptom patterns during oral food challenge in children with peanut and tree nut allergy. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2022;33(5):e13778.
45. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):549–51.
46. Shaker MS. Anaphylaxis: Definition and criteria. *J Food Allergy*. 2024;6(1):26–31.
47. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Physiologie*. Duale Reihe. 3. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017.
48. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1128-1137.e1.
49. Dölle-Bierke S, Höfer V, Francuzik W, Näher AF, Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, et al. Food-Induced Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(7):2069-2079.e7.

50. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien – S2k-Leitlinie der DGAKI. *AL*. 2021;44(7):488–541.
51. Santos AF, Douiri A, Bécares N, Wu SY, Stephens A, Radulovic S, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):645-52.
52. Calamelli E, Liotti L, Beghetti I, Piccinno V, Serra L, Bottau P. Component-Resolved Diagnosis in Food Allergies. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):498.
53. Christel Weiß. Basiswissen Medizinische Statistik. 7. vollständige und überarbeitete Auflage. Berlin: Springer; 2019.
54. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14–36.
55. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Allergenkennzeichnung in Gastronomiebetrieben [Internet]. [zitiert am 14. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.usp.gv.at/brancheninformationen/gastronomie-und-tourismus/allergenkennzeichnung.html>
56. Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A, Hrsg. Ernährungsmedizin: nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018.
57. Gortner L, Meyer S, Hrsg. Pädiatrie. Duale Reihe. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018.
58. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;131(3):805-12.
59. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):304–9.
60. Caubet JC, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):427–43.
61. Paul-Ehrlich-Institut. FAQ - Häufig gestellte Fragen [Internet]. [zitiert am 13. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/service/faq/impfen-impfstoffe/faq-impfen-impfstoffe-inhalt.html>
62. Schmidt SM. Impfungen und Allergien auf Hühnereiweiß – wann besteht klinische Relevanz? *AL*. 2023;46(6):363–70.
63. Robert Koch-Institut. Impfstoffen A - Z - Kann bei bestehender Hühnereiweißallergie geimpft werden? [Internet]. 2026 [zitiert am 04. Februar 2026]. Verfügbar unter:

<https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Impfthemen-A-Z/H/Huehnereweissallergie.html?nn=16932994>

64. Ständige Impfkommision. Empfehlung der ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2025. *Epidemiologisches Bulletin* 2025;4:1-75.
65. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Kopplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1257-1266.e2.
66. Kaur N, Mehr S, Katelaris C, Wainstein B, Altavilla B, Saad R, et al. Added Diagnostic Value of Peanut Component Testing: A Cross-Sectional Study in Australian Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):245-253.e4.
67. Smollich M, Vogelreuter A. *Nahrungsmittelunverträglichkeiten: Lactose - Fructose - Histamin - Gluten. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2018.
68. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, Leon JCD, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):41.
69. Österreichische Gesellschaft für Ernährung. Allergien/Unverträglichkeiten [Internet]. [zitiert am 17. November 2025]. Verfügbar unter: <https://www.oerge.at/category/diaetetik/allergien-unvertraeglichkeiten/>
70. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. Atemtests (Exhalationstests) [Internet]. [zitiert am 18. November 2025]. Verfügbar unter: <https://www.dgkj.de/eltern/untersuchungsmethoden/atemtests-exhalationstests>
71. Layer P, Andresen V, Allescher H, Bischoff SC, Claßen M, Elsenbruch S, et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol*. 2021;59(12):1323–415.
72. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J*. 2021;10(1):15-40.
73. Hammer K, Hasanagic H, Memaran N, Huber WD, Hammer J. Relevance of Methane and Carbon Dioxide Evaluation in Breath Tests for Carbohydrate Malabsorption in a Paediatric Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(3):e71–7.

74. Harvey L, Ludwig T, Hou AQ, Hock QS, Tan ML, Osatakul S, et al. Prevalence, cause and diagnosis of lactose intolerance in children aged 1-5 years: a systematic review of 1995-2015 literature. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(1):29–46.
75. Zimmer KP, de Laffolie J, Weber S, Reinshagen K, Hrsg. *Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährung, Nephrologie, Urologie.* Berlin: Springer; 2024.
76. Reinehr T, Kersting M, van Teeffelen-Heithoff A, Widhalm K. *Pädiatrische Ernährungsmedizin: Grundlagen und praktische Anwendung.* Stuttgart: Schattauer; 2012.
77. Lenharzt H, Wenning D. *Praktische Kindergastroenterologie.* Berlin: Walter de Gruyter; 2022.
78. Kozłowska-Jalowska A, Stróżyk A, Horvath A, Szajewska H. Effect of lactase supplementation on infant colic: Systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(5):1009–16.
79. Rodeck B, Zimmer KP. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 2., überarbeitete und aktualisierte Auflage.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
80. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(3):151–9.
81. Neves Castro A, Romeira A, Marques JG, Matos V, Leiria Pinto P. Blood or skin: what is best in predicting cow's milk allergy diagnosis? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(4):160-4.
82. Cogurlu MT, Uluc NN, Ozanli I, Ozkan YE, Iskender N, Balci S, et al. The utility of casein skin prick test and IgE values in predicting anaphylaxis and reactivity to baked milk. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025;134(6):700-705.e1.
83. Nieminen O, Palosuo K, Mäkelä MJ. Casein sIgE as the most accurate predictor for heated milk tolerance in Finnish children. *Pediatr Allergy and Immunol.* 2025;36(7):e70152.
84. Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, Eller E. Cow's milk allergic children—Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(2):194–9.
85. Kido J, Hirata M, Ueno H, Nishi N, Mochinaga M, Ueno Y, et al. Evaluation of the skin-prick test for predicting the outgrowth of cow's milk allergy. *Allergy Rhinol (Providence).* 2016;7(3):e139-43.
86. Rodríguez-Catalán J, González-Arias AM, Casas AV, Camacho GDR. Specific IgE levels as an outcome predictor in egg-allergic children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(1):79-86.

87. Dang TD, Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Gurrin LC, Ponsonby AL, et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts. *Allergy*. 2019;74(2):318–26.
88. Gradman J, Mortz CG, Eller E, Bindslev-Jensen C. Relationship between specific IgE to egg components and natural history of egg allergy in Danish children. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2016;27(8):825–30.
89. Nacaroglu HT, Erdem SB, Karaman S, Dogan D, Karkiner CSU, T. Kanık E, et al. Diagnostic values for egg white specific IgE levels with the skin prick test in Turkish children with egg white allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(5):445–51.
90. Esty B, Maciag MC, Bartnikas LM, Petty CR, MacGinnitie AJ, Sheehan WJ, et al. Predicting Outcomes of Baked Egg and Baked Milk Oral Food Challenges by Using a Ratio of Food-Specific IgE to Total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;9(4):1750-2.
91. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2015;70(10):1239–45.
92. Martinet J, Couderc L, Renosi F, Bobée V, Marguet C, Boyer O. Diagnostic Value of Antigen-Specific Immunoglobulin E Immunoassays against Ara h 2 and Ara h 8 Peanut Components in Child Food Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(4):216–22.
93. Kansen HM, van Erp FC, Meijer Y, Gorissen DMW, Stadermann M, van Velzen MF, et al. Diagnostic accuracy of Ara h 2 for detecting peanut allergy in children. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(8):1069-79.
94. Keet C, Plesa M, Szelag D, Shreffler W, Wood R, Dunlop J, et al. Ara h 2-specific IgE is superior to whole peanut extract-based serology or skin prick test for diagnosis of peanut allergy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):977-983.e2.
95. Kim HY, Han Y, Kim K, Lee JY, Kim MJ, Ahn K, et al. Diagnostic Value of Specific IgE to Peanut and Ara h 2 in Korean Children with Peanut Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;8(2):156-160.
96. Grabenhenrich L, Lange L, Härtl M, Kalb B, Ziegert M, Finger A, et al. The component-specific to total IgE ratios do not improve peanut and hazelnut allergy diagnoses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1751-1760.e8.
97. Comberiati P, Colavita L, Minniti F, Paiola G, Capristo C, Incorvaia C, et al. Utility of Specific IgE to Ara h 2 in Italian Allergic and Tolerant Children Sensitized to Peanut. *Int J Mol Cell Med*. 2016;5(3):160-66.
98. Sato S, Yanagida N, Nagakura KI, Takahashi K, Borres MP, Ebisawa M. Evaluating clinical importance of sensitization to Ara h 6 quantitatively in Japanese children. *World Allergy Organ J*. 2024;17(12):101001.

99. de Weger WW, Sprikkelman AB, Herpertz CEM, van der Meulen GN, Vonk JM, Koppelman GH, et al. Comparison of Double-Blind and Open Food Challenges for the Diagnosis of Food Allergy in Childhood: The ALDORADO Study. *Allergy*. 2024;80(1):248-57.
100. Ruinemans-Koerts J, Schmidt-Hieltjes Y, Jansen A, Savelkoul HFJ, Plaisier A, van Setten P. The Basophil Activation Test reduces the need for a food challenge test in children suspected of IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(3):350-6.
101. Bartha I, Boyd H, Foong RX, Krawiec M, Marques-Mejias A, Marshall HF, et al. The Basophil Activation Test Is the Most Accurate Test in Predicting Allergic Reactions to Baked and Fresh Cow's Milk During Oral Food Challenges. *Allergy*. 2025;80(10):2861-73.
102. Ruinemans-Koerts J, Brouwer ML, Schmidt-Hieltjes Y, Stevens P, Merkus PJFM, Doggen CMJ, et al. The Indirect Basophil Activation Test Is a Safe, Reliable, and Accessible Tool to Diagnose a Peanut Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1305-1311.e3.
103. Duan L, Celik A, Hoang JA, Schmidthaler K, So D, Yin X, et al. Basophil activation test shows high accuracy in the diagnosis of peanut and tree nut allergy: The Markers of Nut Allergy Study (MONAS). *Allergy*. 2020;76(6):1800-12.
104. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, Becares N, Couto-Francisco N, Radulovic S, et al. Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):344-55.
105. Krawiec M, Radulovic S, Foong RX, Marques-Mejias A, Bartha I, Kwok M, et al. Diagnostic utility of allergy tests to predict baked egg and lightly cooked egg allergies compared to double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergy*. 2023;78(9):2510-22.
106. Dantzer JA, Lewis SA, Psoter KJ, Sutherland A, Frazier A, Richardson E, et al. Clinical and immunological outcomes after randomized trial of baked milk oral immunotherapy for milk allergy. *JCI Insight*. 2025;10(1):e184301.
107. Dantzer J, Dunlop J, Psoter KJ, Keet C, Wood R. Efficacy and safety of baked milk oral immunotherapy in children with severe milk allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1383-1391.e17.
108. Takaoka Y, Yajima Y, Ito YM, Kumon J, Muroya T, Tsurinaga Y, et al. Single-Center Noninferiority Randomized Trial on the Efficacy and Safety of Low- and High-Dose Rush Oral Milk Immunotherapy for Severe Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(9):699-705.
109. Maeda M, Imai T, Ishikawa R, Nakamura T, Kamiya T, Kimura A, et al. Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. *Allergol Int*. 2021;70(2):223-8.

110. Inuo C, Tanaka K, Suzuki S, Nakajima Y, Yamawaki K, Tsuge I, et al. Oral Immunotherapy Using Partially Hydrolyzed Formula for Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(3):259-68.
111. van Boven FE, Arends NJT, Sprikkelman AB, Emons JAM, Hendriks AI, van Splunter M, et al. Tolerance Induction in Cow's Milk Allergic Children by Heated Cow's Milk Protein: The iAGE Follow-Up Study. *Nutrients*. 2023;15(5):1181.
112. Kim EH, Perry TT, Wood RA, Leung DYM, Berin MC, Burks AW, et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in egg-allergic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):851-862.e10.
113. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A Randomized, Open-Label Trial of Hen's Egg Oral Immunotherapy: Efficacy and Humoral Immune Responses in 50 Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):1892-1901.e1.
114. Escudero C, Rodríguez Del Río P, Sánchez-García S, Pérez-Rangel I, Pérez-Farinós N, García-Fernández C, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(12):1833-43.
115. Itoh-Nagato N, Inoue Y, Nagao M, Fujisawa T, Shimojo N, Iwata T, et al. Desensitization to a whole egg by rush oral immunotherapy improves the quality of life of guardians: A multicenter, randomized, parallel-group, delayed-start design study. *Allergol Int*. 2018;67(2):209-16.
116. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral Immunotherapy for Egg Allergy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, with Postdesensitization Follow-Up. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):532-9.
117. Akashi M, Yasudo H, Narita M, Nomura I, Akasawa A, Ebisawa M, et al. Randomized controlled trial of oral immunotherapy for egg allergy in Japanese patients. *Pediatr Int*. 2017;59(5):534-9.
118. Sicherer SH, Bunyavanich S, Berin MC, Lo T, Groetch M, Schaible A, et al. Peanut Oral Immunotherapy in Children with High-Threshold Peanut Allergy. *NEJM Evid*. 2025;4(3):EVIDoa2400306.
119. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018;379(21):1991-2001.
120. Du Toit G, Brown KR, Vereda A, Irani AM, Tilles S, Ratnayake A, et al. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy in Children 1 to Less Than 4 Years of Age. *NEJM Evidence*. 2023;2(11):EVIDoa2300145.
121. Uhl C, Klevebro S, Sverremark-Ekström E, Tedner SG, Brandström J, Papageorgiou C, et al. High Degree of Desensitization After 1 Year of Early-Life Peanut Oral Immunotherapy: Small Children Oral Immunotherapy (SmaChO) Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(5):1297-305.

122. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):479-491.e10.
123. Fauquert JL, Michaud E, Pereira B, Bernard L, Gourdon-Dubois N, Rouzaire PO, et al. Peanut gastrointestinal delivery oral immunotherapy in adolescents: Results of the build-up phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PITA study). *Clin Exp Allergy.* 2018;48(7):862–74.
124. Hourihane JO, Beyer K, Abbas A, Fernández-Rivas M, Turner PJ, Blumchen K, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(10):728–39.
125. Kim EH, Bird JA, Keet CA, Virkud YV, Herlihy L, Ye P, et al. Desensitization and Remission after Peanut Sublingual Immunotherapy in 1- to 4-year-old Peanut-Allergic Children: a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;153(1):173-81.e10.
126. Tang MLK, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):737-44.e8.
127. Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, Hatano Y, Yamanouchi S, Ishikawa H, et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):17453.
128. Chu DK, Freitag T, Marrin A, Walker TD, Avilla E, Freitag A, et al. Peanut Oral Immunotherapy With or Without H1 and H2 Antihistamine Premedication for Peanut Allergy (PISCES): A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(9):2386–94.
129. Amat F, Kouche C, Gaspard W, Lemoine A, Guiddir T, Lambert N, et al. Is a slow-progression baked milk protocol of oral immunotherapy always a safe option for children with cow's milk allergy? A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(11):1491–6.
130. Schneider C, Wutzke KD, Däbritz J. Methane breath tests and blood sugar tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. *Sci Rep.* 2020;10(1):18972.
131. Rojo C, Jaime F, Azócar L, Hernández C, Villagrán A, Miquel JF, et al. Concordance between Lactose Quick Test, hydrogen-methane breath test and genotyping for the diagnosis of lactose malabsorption in children. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(5):e13271.
132. De Geyter C, Van de Maele K, Hauser B, Vandenplas Y. Hydrogen and Methane Breath Test in the Diagnosis of Lactose Intolerance. *Nutrients.* 2021;13(9):3261.

133. Ruzsanyi V, Heinz-Erian P, Entenmann A, Karall D, Müller T, Schimkowitsch A, et al. Diagnosing lactose malabsorption in children: difficulties in interpreting hydrogen breath test results. *J Breath Res.* 2016;10(1):016015.
134. Hammer J, Memaran N, Huber WD, Hammer K. Development and validation of the paediatric Carbohydrate Perception Questionnaire (pCPQ), an instrument for the assessment of carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms in the paediatric population. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(12):e13934.
135. Kwiecień J, Hajzler W, Kosek K, Balcerowicz S, Grzanka D, Gościński W, et al. No Correlation between Positive Fructose Hydrogen Breath Test and Clinical Symptoms in Children with Functional Gastrointestinal Disorders: A Retrospective Single-Centre Study. *Nutrients.* 2021;13(8):2891.
136. Hammer V, Hammer K, Memaran N, Huber WD, Hammer K, Hammer J. Relationship Between Abdominal Symptoms and Fructose Ingestion in Children with Chronic Abdominal Pain. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1270–9.
137. Sheng X, Li Z, Ni J, Yelland G. Effects of Conventional Milk Versus Milk Containing Only A2 β -Casein on Digestion in Chinese Children: A Randomized Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(3):375-82.