

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. Konrad Reinshagen

Wie allergen ist die Mandel in Deutschland?

Eine Analyse oraler Nahrungsmittelprovokationen mit Mandel im Vergleich zu Erdnuss, Haselnuss und Walnuss im Kindesalter

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nathalie Sophia Schultz

aus Hamburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am : **09.11.2022**

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende : **Prof. Dr. Stefan W. Schneider**

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter : **Prof. Dr. Konrad Reinshagen**

Inhalt

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung..... | 4 |
| 1.1 | Fragestellung und Hypothese..... | 4 |
| 1.2 | Hintergrund: Nussallergien im Kindesalter..... | 5 |
| 1.3 | Mandelallergie..... | 9 |
| 1.4 | Orale Nahrungsmittelprovokation..... | 10 |
| 2 | Material und Methoden..... | 11 |
| 2.1 | Studienpopulation..... | 11 |
| 2.2 | Orale Nahrungsmittelprovokationen..... | 12 |
| 2.3 | Datenerhebung und -aufbereitung..... | 15 |
| 2.4 | Datenanalyse..... | 18 |
| 3 | Ergebnisse..... | 20 |
| 3.1 | Nussprovokationen (Mandel, Erdnuss, Haselnuss, Walnuss)..... | 20 |
| 3.1.1 | Ergebnisse und Symptome..... | 22 |
| 3.1.2 | Allergiediagnostik..... | 26 |
| 3.1.3 | Faktoren mit Assoziation auf das Provokationsergebnis..... | 33 |
| 3.2 | Mandelprovokationen..... | 34 |
| 3.2.1 | IgE-Werte der Mandelgruppe und ihr prädiktiver Wert..... | 39 |
| 3.2.2 | Vergleich von Mandel- und Erdnussprovokationen..... | 41 |
| 4 | Diskussion..... | 42 |
| 4.1 | Nussprovokationen (Mandel, Erdnuss, Haselnuss, Walnuss)..... | 43 |
| 4.2 | Mandelprovokationen..... | 49 |
| 4.3 | Fazit..... | 54 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 56 |
| 6 | Abkürzungsverzeichnis..... | 58 |
| 7 | Literaturverzeichnis..... | 59 |
| 8 | Danksagung..... | 68 |
| 9 | Lebenslauf..... | 69 |
| 10 | Eidesstattliche Erklärung..... | 70 |

1 Einleitung

1.1 Fragestellung und Hypothese

Nüsse (Erd- und Baumnüsse) gehören zu den häufigsten Auslösern von Nahrungsmittelallergien (NMA) im Kindesalter (Worm et al., 2015). NMA stellen den häufigsten Auslöser von Anaphylaxie bei unter 18-jährigen dar (Worm et al., 2014). Die NMA-Prävalenz bei Kindern beträgt in Deutschland etwa 4,2 % und ist im letzten Jahrzehnt stabil geblieben (Röhl et al., 2022; Zuberbier et al., 2004).

Eine Sensibilisierung gegenüber einem oder mehreren Nahrungsmittel wurde in einer europaweiten Studie bei jedem zehnten Kind nachgewiesen (Grabenhenrich et al., 2020).

Um eine NMA von einer bloßen Sensibilisierung zu unterscheiden, ist eine detaillierte Anamnese nötig. Weiterführend kann eine orale Nahrungsmittelprovokation (oNMP) durchgeführt werden, um eine Allergie auszuschließen. Sie ist der Goldstandard in der Diagnostik von NMA (Lange, 2014; M. Worm et al., 2015).

Sowohl die Erdnuss als auch die Haselnuss und die Walnuss werden als stark allergen eingestuft und sind häufig Auslöser von Anaphylaxie (Abrams & Becker, 2017; Beyer et al., 2015; Hompes et al., 2011). Zum allergischen Potential der Mandel dagegen gibt es weniger Literatur. Diese, überwiegend amerikanischer Herkunft, gibt Hinweise auf ein niedriges Allergenpotential (Baker & Kattan, 2019; Virkud et al., 2019). Publierte Daten zur Situation in Deutschland gibt es bisher nicht, obgleich Deutschland das drittstärkste mandelkonsumierende Land der Welt ist (Larson, 2020).

Dieser Studie liegen 111 Mandelprovokationen des Zeitraumes 2010 bis 2018 von 5 Zentren vor. Eine Erdnussstichprobe mit 107 Fällen des Zeitraumes 2015 bis 2018 des Standortes Altonaer Kinderkrankenhaus (AKK) in Hamburg sowie Daten zu Haselnuss mit 77 Fällen und Walnuss mit 22 Fällen des Zeitraumes von 2010 bis 2018 wurden für einen Vergleich mit der Mandel ebenso analysiert.

Mithilfe dieser Arbeit soll dargestellt werden:

1. Welche Faktoren sind allgemein mit einem positiven Provokationsergebnis assoziiert?
2. Welches Allergenpotential hat die Mandel in Deutschland?
3. Welche Standards sollten bei der oNMP mit Mandel in Zukunft angewendet werden?

1.2 Hintergrund: Nussallergien im Kindesalter

Was ist eine Nuss ?

Im deutschen Sprachgebrauch wird mit dem Begriff Nuss eine „rundliche Frucht mit harter, holziger Schale beschrieben, die einen ölhaltigen, meist essbaren Kern umschließt“ („duden.de,” n.d.). Dabei handelt es sich hierbei um eine botanisch inhomogenen Gruppe. So gehören Erdnüsse zu den Hülsenfrüchten, Haselnüsse und Walnüsse hingegen zu den „echten Nüssen“. Die Mandel wird zu den Steinfrüchten gezählt (Löttrich et al., 2019). Wird der Begriff Nuss in dieser Arbeit verwendet so sind sowohl die Mandel, die Erdnuss, die Haselnuss als auch die Walnuss gemeint.

Nahrungsmittelallergie

Eine NMA ist definiert als eine übermäßige immunologische Reaktion, die reproduzierbar nach Exposition gegenüber eines Lebensmittels auftritt (Allen et al., 2006; Boyce et al., 2011). Sie ist nicht zu verwechseln mit gastrointestinalen Überempfindlichkeits- und Malabsorptionssyndromen wie Fruktose- und Laktoseintoleranz, denen ein nicht-immunvermittelter Pathomechanismus zur Grunde liegt (Lange, 2014).

Die Prävalenz ist auf Grund der mehrschichtigen Diagnostik schwer zu bestimmen. So liegen patienteneigene Angaben zum Vorliegen einer NMA deutlich über der ärztlich-diagnostizierten Anzahl (Rona et al., 2007). Gegen Ende der 90er Jahre wurde in Berlin mittels doppel-blinder, placebo-kontrollierter Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC von engl.: double-blind placebo-controlled food challenge) eine NMA-Prävalenz im Kindesalter von 4,2 % beschrieben. Rund 20% der Befragten machten Nüsse für die Symptome verantwortlich (Roehr et al., 2004). Die Punktprävalenz elternberichteter NMA bei 2-Jährigen betrug 2022 in Deutschland 13,9%, während die ärztlich diagnostizierte bei 3% lag (Röhrl et al., 2022).

Auch im europäischen Kontext zeigt sich eine Diskrepanz zwischen elternberichteter und durch oNMP bestätigter Nahrungsmittelallergien. So zeigen Grabenhenrich et al., dass Erdnüsse in 41% und Haselnüsse in 36% mit Allergiesymptomen in Verbindung gebracht werden. Die tatsächliche, durch oNMP bestätigte Prävalenz von Haselnussallergie in Europa beträgt allerdings nur 0,3%, die von Erdnuss 0,1% (Grabenhenrich et al., 2020).

Regional treten Unterschiede in der Prävalenz auf. So zeigt sich in Europa ein Nord-Süd-Gefälle, bei dem die Prävalenz in Nord-West-Europa mit 3 % in England höher ist als die im Süd-Westen Europas mit 0,1 % in Griechenland (Nwaru et al., 2014; Selby et al., 2018). Unter den Nüssen (ohne Erdnuss) stellt Haselnuss in Europa die häufigste Allergiequelle dar, während Walnuss und Cashew in den USA und Paranuss, Walnuss und Mandel in Großbritannien am häufigsten für NMAs sorgen (Mcwilliam et al., 2015).

Der Pathogenese von NMA unterliegen komplexe Wechselwirkungen von genetischen Voraussetzungen und Umwelteinflüssen, während die Ursache von Allergien weiterhin Bestandteil der Forschung ist (Sicherer & Sampson, 2014).

Kommt es beim Erstkontakt mit einem Allergen zu einer Allergie, verursacht dies die Bildung von spezifischen Immunglobulin-E-Antikörpern (spez. IgE). IgE bindet über den hoch affinen Fc Rezeptor (FcεRI) an schleimhautassoziierte Mastzellen und basophile Granulozyten (Finkelman, 2007). Beim erneuten Kontakt zum Allergen kommt es zu deren Aktivierung bei IgE-sensibilisierten Individuen. Durch intrazelluläre Aktivierungskaskaden wird Mastzellgranula freigesetzt und sorgt in kürzester Zeit für erhöhte Gefäßpermeabilität, Vasodilatation, Kontraktion der glatten Muskulatur, erhöhte Schleimproduktion und Aktivierung von nozizeptiven Nerven (Kelava et al., 2014). Dies führt zu lokalen, allergischen Reaktionen der Schleimhaut, wie oralem Juckreiz, Schleimhautschwellung (Angioödem), erhöhter Speichelbildung und Diarrhoe, die in der Regel sofort, seltener erst nach einigen Stunden auftreten. Symptome der Haut sind die häufigsten Manifestationen einer IgE-vermittelten NMA (Anvari et al., 2019). Gelangt das Allergen ins Blut, wird Mastzellgranula systemisch freigesetzt und es kommt zu einer generalisierten Reaktion. Dabei kann es zu generalisierter Urtikaria, Ödemen kommen. Im Gastrointestinaltrakt (GIT) kann dies zu krampfartigen Bauchschmerzen und Erbrechen führen, im Bereich des Larynx zu pulmonaler Obstruktion und Atemstillstand. Bei vaskulärer Beteiligung kann es durch Vasodilatation zum allergischen Schock kommen (Renz et al., 2018). In der Tabelle 1 sind mögliche Symptome einer NMA aufgeführt.

Eine Sensibilisierung findet entweder direkt beim Verzehr des Nahrungsmittels durch Kontakt über den GIT statt, kann sich aber auch bei einem Kontakt über die Haut entwickeln. Im frühen Kindesalter spielt die atopische Dermatitis (AD) als Hautbarrierestörung beim Sensibilisierungsweg über die Haut eine wichtige Rolle. Es gibt Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen AD und NMA (Kelleher et al., 2020). Häufige Auslöser im Kindesalter nach einer direkten Sensibilisierung sind Erdnuss, Haselnuss und Walnuss. Im frühen Kindesalter dominieren Allergien gegen Kuhmilch und Hühnerei (Peters et al., 2017).

Bei Inhalation von Allergenen kann es zu einer aerogenen Sensibilisierung über die Lungenschleimhaut kommen. Es kommt meist zu einer immunologischen Kreuzreaktion auf Inhalationsallergene, wie z.B. Pollen (Striegel et al., 2019). Das Immunsystem reagiert auf strukturähnliche, sogenannte homologe Allergene. Dabei spielen übergeordnete Proteinfamilien sich strukturell ähnelnder Allergene, wie das Bet-v-1 Birkenpollenallergen eine Rolle (Beyer & Niggemann, 2016; Lange, 2014). Eine häufige Manifestation so einer Kreuzallergie ist das orale Allergiesyndrom (OAS). Es ist definiert als eine lokale orale

Reaktion mit Juckreiz sowie einer Schwellung der Lippen, des Gaumens und der Zunge mit meist einem Ausbleiben einer generalisierten anaphylaktischen Reaktion. Typische Auslöser hierfür sind Apfel, Haselnuss, Steinobst, Karotte und Sellerie. Die meist milde Symptomatik erklärt sich durch Eigenschaften der Allergene, die meist hitzelabil sind oder durch Säure oder Verdauungsenzyme denaturiert werden, bevor sie in die Blutbahn gelangen (Kelava et al., 2014).

Tabelle 1: Symptome NMA nach Organ aus (Worm et al., 2015) modifiziert nach (Boyce et al., 2011).

| Organ | Symptome |
|-------------------------------|--|
| Kreislauf | <ul style="list-style-type: none"> - Schock, Hypotension - Tachykardie (selten Bradykardie bei Anaphylaxie) - Benommenheit, Schwindel, Synkope |
| Haut | <ul style="list-style-type: none"> - (flüchtiges) Erythem („flush“) - Ekzem(-verschlechterung) - Urtikaria/Juckreiz - Angioödem |
| Augen | <ul style="list-style-type: none"> - Juckreiz Rötung (konjunktivale Injektionen) - Tränenfluss - periorbitales Ödem |
| Oberer Respirationstrakt | <ul style="list-style-type: none"> - nasale Kongestion, Schnupfen (Rhinorrhö) - Larynxödem, Stridor - Heiserkeit, trockener Husten |
| Unterer Respirationstrakt | <ul style="list-style-type: none"> - Husten thorakales Engegefühl - Schweratmigkeit, Atemnot (Dyspnoe) - pfeifende Atemgeräusche (Giemen) - Zyanose |
| Oropharynx | <ul style="list-style-type: none"> - Schwellungen der Lippen, Zunge und/oder des Gaumens (Angioödeme) - oraler und/oder pharyngealer Juckreiz (Pruritus) - Zungenschwellung |
| Gastrointestinale Symptome | <ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit, Erbrechen - kolikartige Bauchschmerzen - gastroösophagealer Reflux - Diarrhö |

Diagnostisch wird nach eingehender Anamnese überprüft, ob eine Sensibilisierung gegen das jeweilige Nahrungsmittel vorliegt. Dabei stehen neben dem Pricktest auch in-vitro Methoden zur Verfügung. Auf den Pricktest wird hier auf Grund mangelnder Relevanz für diese Arbeit nicht eingegangen. Eine Sensibilisierung liegt vor, wenn ein erhöhter Wert des spezifischen IgE (spez. IgE) gemessen wird. Dass ein hohes spez. IgE mit dem Risiko einer NMA einhergeht sowie mit dem positivem Ergebnis einer oNMP korreliert, ist gut beschrieben (Henzgen et al., 2009; Sampson & Ho, 1997; Sampson, 2001). Über die Schwere der Reaktion kann allerdings keine prädiktive Aussage gemacht werden (Clark & Ewan, 2003). Weiter steht die sogenannte Komponentendiagnostik zu Verfügung. Dabei handelt es sich um spez. IgE Antikörper, die an ein bestimmtes Protein des Nahrungsmittel binden und in Studien bessere positive prädiktive Werte sowie eine Aussagekraft bezüglich der Schwere der allergischen Reaktion zeigen. So ist für Erdnuss das Protein Ara h 2 und für Haselnuss das Protein Cor a 14 mit einer schweren allergischen Reaktion assoziiert (Beyer et al., 2015).

Im Gegensatz zum spez. IgE ist das Gesamt-IgE unspezifisch. Es kann bei der quantitativen Einschätzung der spez. IgE Konzentration helfen. Bei einer hohen Gesamt-IgE-Konzentration beispielsweise bei Patient:innen mit AD und einer Sensibilisierung mit niedrigem spez. IgE die klinische Relevanz fraglich vor allem wenn diese, wie häufig, als Multisensibilisierung auftritt. Bei niedrigem Gesamt-IgE haben geringe spez.-IgE-Konzentration hingegen eine größere diagnostische Bedeutung (Ansotegui et al., 2020; Henzgen et al., 2009).

Warum unter allen Patient:innen mit einer Sensibilisierung bzw. erhöhten IgE-Spiegeln nur einige, aber lange nicht alle, eine Allergie entwickeln, ist äußerst komplex und weiterhin Gegenstand der Forschung (Kalesnikoff & Galli, 2010).

Lassen das Zusammenspiel von Anamnese und Sensibilisierungsprofil die Diagnose oder den Ausschluss einer NMA nicht zu, ist eine oNMP indiziert (Worm et al., 2015).

1.3 Mandelallergie

Die Mandelallergie kommt mit einem Anteil von allen echten Nussallergien (ohne Erdnuss) zwischen 33% in Großbritannien und 3 % in Dänemark vor (McWilliam et al., 2015). Die durch Mandel ausgelösten allergischen Reaktionen scheinen in der Regel eher mild zu verlaufen, was amerikanische Studien suggerieren (Baker & Kattan, 2019; Virkud et al., 2019). Im deutschsprachigem Raum ist die Mandel allerdings für 3,4% der Anaphylaxie-Vorkommnisse im Kindes- und Jugendalter verantwortlich (Hompeš et al., 2011). Zudem ist Deutschland nach den USA und Indien das drittstärkste mandelkonsumierende Land der Welt, mit steigenden In- und Exportzahlen (Ahrens, 2021; Larson, 2020). Die Mandel scheint für Deutschland folglich ein wichtiges Nahrungsmittel darzustellen. Aktuelle Daten zur Prävalenz von Mandelallergien im Kindesalter in Deutschland lassen sich in der Literatur nicht finden.

1.4 Orale Nahrungsmittelprovokation

Eine oNMP ist die direkte Gabe eines Nahrungsmittel im medizinisch kontrolliertem Setting (May, 1976).

Heute ist die kontrollierte oNMP der Goldstandard in der Diagnostik von Nussallergien (Midun et al., 2021). Darin sind sich europäische und amerikanische Wissenschaftler:innen einig (Sampson et al., 2012).

Bisher ist die oNMP das einzige zu Verfügung stehende diagnostische Mittel, welches mit Sicherheit eine NMA nachweisen oder ausschließen kann. Zusätzlich kann so der Schwellenwert bestimmt werden, bei dem Patient:innen reagieren und es kann die Durchführung einer Notfallmedikation gezeigt werden. Es besteht ein positiver Effekt auf die Lebensqualität der Patient:innen und ihrer Eltern ungeachtet des Ergebnisses. So zeigt eine niederländischen Studie, dass Eltern von Kinder mit NMA nach Teilnahme an einer NMP weniger Angst vor Anaphylaxie ihrer Kinder hatten (Zijlstra et al., 2010).

Eine oNMP ist mit einem hohen Aufwand verbunden, für Patient:innen aber auch für das Gesundheitssystem. Dieser Aufwand wird als gerechtfertigt angesehen, um eine eindeutige Diagnose stellen und um nicht notwendige Diäten vermeiden zu können (Worm et al., 2015). ONMP werden in Deutschland nach standardisiertem Protokoll und in spezialisierten Zentren durchgeführt. Ein Manual zur genauen Durchführung einer oNMP wurde von der Wissenschaftlichen Arbeitsgruppe der GPA erarbeitet (Niggemann et al., 2009, 2011).

Die Standardisierung von oNMP ist auch international Thema und es gibt Bestrebungen in Europa aber auch global einheitliche Protokolle zu entwickeln (Grabenhenrich et al., 2017; Sampson et al., 2012).

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse klinischer Daten zur oNMP mit Mandel, Erdnuss, Haselnuss und Walnuss im Kindesalter mit einem spezifischen Vergleich zwischen Mandel und Erdnuss.

Als Datengrundlage zur Fallrekrutierung diente die Studiendatenbank zu oNMP, die von der Wissenschaftlichen Arbeitsgruppe (WAG) NMA der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA) ins Leben gerufen wurde und seit 2010 Fallinformationen zu durchgeführten oNMP speichert ("www.gpau.de," n.d.). Ein Abkömmling dieser Datenbank wird lokal in jedem teilnehmenden Zentrum geführt und gespeichert. Für die Rekrutierung der Fälle wurde diese Datenbank genutzt. Am Standort Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg (AKK) wurden die dort durchgeführten oNMP mit Mandel, Haselnuss und Walnuss zwischen 2011 und 2018 eingeschlossen, sowie die oNMP mit Erdnuss zwischen 2015 und 2018. Zusätzlich wurden über einen Kanal der WAG NMA der GPA deutschlandweit spezialisierte kinderallergologische Zentren und Mitglieder des Netzwerkes der GPA um Unterstützung bei der Datenrecherche nach Mandelprovokationen gebeten. Die vier Zentren Charité Berlin, Fachkliniken Wangen, DRK Klinikum Westend Berlin und Universitätsklinikum Düsseldorf erklärten sich zu einer Kooperation bereit und stellten verschlüsselte Patientendaten der im Zeitraum zwischen 2011 und 2018 durchgeführten oNMP mit Mandel zu Verfügung.

Es wurden ausschließlich Fälle eingeschlossen, bei denen eine Zustimmung zur Verwendung der verschlüsselten Daten zu Forschungszwecken vorlag.

2.2 Orale Nahrungsmittelprovokationen

Es wird exemplarisch die Vorgehensweise des AKK dargestellt. Da es sich um ein standardisiertes Protokoll handelt, ist die Vorgehensweise in den anderen Zentren identisch.

Standard Operating Procedure (SOP) oNMP des AKK

1. Indikation und Anmeldung (erfolgt meistens über allergologische Ambulanz)
 - a. Indikation sollte wie bisher mit Ambulanz abgesprochen sein, nach Möglichkeit vorher Telefonat mit Patient:in/Familie, um Indikation oder vorher noch notwendige Untersuchungen zu klären,
 - b. Festlegen, ob offene oder verblindete Provokation erfolgen soll, **Zielkriterium der Provokation beachten** (Typ I Reaktion, unklare abdominelle Beschwerden, nur Ekzem?)
 - c. Welche Nahrungsmittel sind in welcher Reihenfolge zu provozieren, Beispiel in Abbildung 1

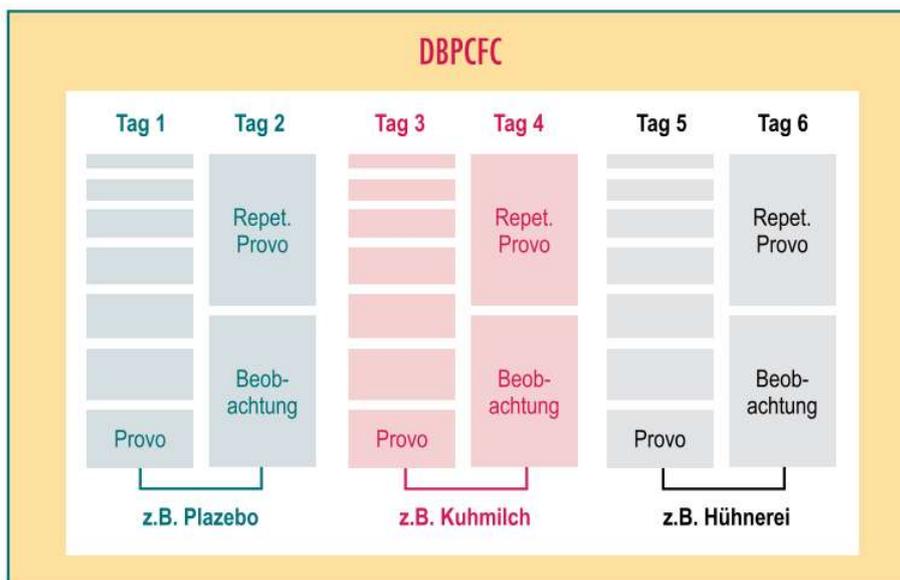


Abbildung 1: Beispiel für möglichen Ablauf einer doppelt verblindeten oralen Nahrungsmittelprovokation aus (Niggemann et al., 2009); DBPCFC = double-blind placebo-controlled food challenge

- d. Zur Provokation gehört immer der 1. Tag mit Steigerung und ein Beobachtungstag mit repetitiver Gesamtdosis am 2. Tag
- e. Nahrungsmittel vorbereiten durch Ernährungswissenschaftler oder Pflege
- f. Medikamente vorher Absetzen:
 1. Cetirizin und systemische Steroide 72h vorher Absetzen
 2. Topische Steroide auf ein Minimum reduzieren (Absprache)
 3. Asthma-Dauertherapie belassen
 4. Medikamentenanamnese (Betablocker, ACE Hemmer) erheben

2. Aufnahme

- a. Patienten kommen am Morgen ihres ersten Provokationstages (leichtes Frühstück erlaubt).
- b. Wichtig für Anamnese: Letzte Zwischenfälle, derzeitige Diät, Asthma vorhanden? Medikamentenanamnese der letzten Tage
- c. Bei Infekten mit Fieber und/oder Husten in den letzten Tagen keine Provokation durchführen (Husten sonst möglicherweise in Provokation nicht von Reaktion zu unterscheiden)
- d. Aufnahme-Untersuchung, besonders gute Dokumentation des Hautbildes (Scoring Atopic Dermatitis SCORAD), im Idealfall zu zweit beurteilen
- e. Entscheidung über notwendigen intravenösen-Zugang, eigentlich immer bei
 1. Schlechten Venenverhältnissen (lieber bei gutem Kreislauf legen)
 2. Erdnuss- oder Nussprovokationen
 3. Zustand nach schweren Reaktionen, Asthma als Risikofaktor
 4. sehr hohen spez. IgE Werten
- f. Blutentnahme wenn Zugang gelegt wird: Blutbild und Serum für Allergiediagnostik (inklusive Material für die Studie)
- g. Sauerstoffsättigung, Blutdruck als Ausgangswert erheben, kontinuierliche Monitorüberwachung ist nicht notwendig
- h. Start Provokation nach Schema, Dokumentation in Protokoll
- i. Bei Aufnahmegespräch Information über Studie und ggf. Teilnahme unterschreiben lassen, Teilnahme ist nicht abhängig von Labordiagnostik

3. Provokationsablauf

- a. Testsubstanz (Nahrungsmittel oder Placebo) wird alle 30 min. gesteigert, vor jeder Steigerung einmal Beurteilung des Allgemeinzustandes (Verhalten?), Haut, Sauerstoffsättigung und Dokumentation in Protokoll, bei Asthma ggf. Peakflow-Kontrolle sinnvoll
- b. Während der Provokation darf der Patient nicht von Station, möglichst nur wenig Wasser dazu trinken (mit Pflege absprechen), immer Nierenschale bereithalten!

4. Reaktionen

- a. Ziel ist eine Ja/Nein – Antwort auf die Frage: NMA?
- b. Ende ist bei jeder objektivierbaren Reaktion, das ist dann die Reaktionsschwelle, Vorgehen siehe Abbildung 2
- c. **Nicht** die Provokation weiterfortführen, um Schwelle zur schweren Reaktion festzustellen
- d. Cave: der Reaktion gehen oft Prodromi voraus: Müdigkeit, Verhaltensänderung



Abbildung 2: Vorgehen für Interpretation oNMP (Niggemann et al., 2009)

5. Keine Reaktion:

- a. 2 Stunden Nachbeobachtung auf Station, dann Überwachung ggf. lockern
- b. Am nächsten Tag erneute Kumulativdosis und Beobachtung

6. Reaktion (mögliche Klinik der Reaktion siehe Anlage: hier wird auf das Manual für oNMP (Niggemann et al., 2009) verwiesen)

- a. Untersuchung, Sauerstoffsättigung, Blutdruck, genaue Dokumentation mit Uhrzeit in Protokoll
- b. Notfallmedikamente, ggf. Monitorüberwachung, wenn möglich

Auf die medikamentöse Therapie wird hier wegen fehlender Relevanz für diese Arbeit nicht eingegangen.

Provokationsmahlzeiten

Die Dosierung der provozierten Nahrungsmittel pro Titrationsstufe ist festgelegt. Für Erdnuss und Haselnussprovokationen steht kommerzialisiertes Pulver zu Verfügung. Dabei liegt Erdnuss in verarbeiteter Form und Haselnuss in roher Form vor. Walnuss und Mandel werden von Patient:innen und ihren Eltern zur Provokation mitgebracht und von geschultem Personal zu sieben Provokationsmahlzeiten und einer Kumulativdosis (KD) portioniert. Dabei entspricht die Kumulativdosis einer normalen Portion des jeweiligen Nahrungsmittels.

2.3 Datenerhebung und -aufbereitung

Die Datenrecherche erfolgte über die lokal am AKK gespeicherte Studiendatenbank der GPA und über das Krankenhausinformationssystem (KIS) Soarian®. Dokumente von vor 2013 befanden sich teils auf dem Krankenhaus-eigenen Server oder im Archiv der Tagesklinik.

In einem ersten Schritt wurden in der lokalen GPA Studiendatenbank des AKK Erdnuss-, Haselnuss-, Walnuss und Mandelfälle anhand der Patientenakten in Soarian® und in den Archiven aktualisiert und vervollständigt. Da der Stationsalltag mit laufenden Provokationen und anderen Hospitalisierungen es nicht anders zuließ, fand die Datenrecherche überwiegend nach Ende der Tagesaktivität und am Wochenende statt. Bei Fragen standen das auf oNMP spezialisierte Pflorgeteam, welches zusätzlich für die Führung der GPA Studiendatenbank zuständig war, zu Verfügung. Die ärztliche Verantwortung der Studiendatenbank trug Dr. Ahrens, ehemaliger Oberarzt am AKK.

Mithilfe dieser Daten wurde die Studiendatenbank, die als Grundlage für diese Studie dient, erstellt. Sie lehnt sich stark an die Studiendatenbank der GPA an, ist allerdings detaillierter (s.u.).

Für die Informationen zu den Mandelfällen der Charité Berlin wurde vom Sekretariat der Arbeitsgruppe „Sektion kinderallergologisches Studienzentrum“ freundlicherweise der Einblick in die lokale Studiendatenbank der WAG NMA sowie auf die Patientenakten im KIS gewährt, so dass vor Ort die betreffenden Daten recherchiert werden konnten. Das Universitätsklinikum Düsseldorf, das DRK Westend und die



Abbildung 3: Tagesklinik-Archiv
AKK

Fachkliniken Wangen stellten die betreffenden Dokumente patientenverschlüsselt zu. Die Daten wurden dann anhand der erhaltenen Dokumente in die Studiendatenbank aufgenommen.

Es wurde stets die Anonymisierung der Patientenidentität respektiert und diese nicht in die Studiendatenbank übernommen. Die Verschlüsselung geschah mittels auf unterschiedlichen Servern gespeicherten Listen, die die Identität der Patient:innen durch eine fortlaufende Nummer ersetzt.

Die Studiendatenbank dieser Studie umfasst provokationsunspezifische und -spezifische Daten: Zu den unspezifischen Daten gehören die Stammdaten Geschlecht und Geburtsdatum, die Einwilligung zur Speicherung der Daten in der Studiendatenbank zum Zwecke der Forschung und zur Weitergabe der verschlüsselten Daten zum selben Zweck,

die Verfügbarkeit des Serums des Patient:innen, der Zeitpunkt der Provokation und Daten zu atopischen Komorbiditäten. Die erhobenen Komorbiditäten sind Ekzem, Asthma und Rhinokonjunktivitis.

Als labordiagnostische Parameter wurden das spez. IgE des getesteten Allergens und das Gesamt-IgE, sowie Angaben zur rekombinanten Allergiediagnostik erhoben. Hier wird für Erdnuss das spez. IgE für Ara h 2 und Ara h 8 und für Haselnuss das spez. IgE für Cor a 1, Cor a 8 und Cor a 14 vermerkt.

Die provokationsspezifischen Daten sind die Folgenden: das getestete Allergen, die Art der Verarbeitung des Allergens (roh oder verarbeitet), der Verbindungs-Modus (offen, einfach verblindet, doppel-blind placebo-kontrolliert), die Wiederholungsstufe (Erst- oder Zweitprovokation mit dem gleichen Allergen), das Ergebnis der Provokation, die Titrationsstufe, bei der es zu einer Reaktion kam, die Art der Reaktion (nach den Organsystemen Haut, Hals-Nasen-Ohren (HNO), untere Atemwege, Gastrointestinal, zentrales Nervensystem (ZNS) und Kardiovaskulär) und die durchgeführte Therapie.

Die klinischen Reaktionen wurde nach Früh- (unter 2 Stunden) und Spätreaktionen (zwischen 2 und 24 Stunden) sowie nach Organsystemen aufgeteilt und nach Schwere kategorisiert. Dabei wird die Organsysteme Haut, GIT, oberen Luftwege (inklusive Reaktionen der Augen und Nase), unteren Luftwege und kardiovaskuläres System und Schläfrigkeit unterschieden.

Zusätzlich wurden weitere anamnestische Informationen zusammengetragen. Dazu gehörten Auskünfte über das Vorliegen einer NMA gegenüber Erdnuss, Haselnuss, Mandel Walnuss oder Cashew. Des Weiteren wurde ergänzt, warum eine Provokation durchgeführt wurde. Als Gründe wurden drei auswählbare Kategorien erstellt. Eine dieser Kategorien stellte das „konkrete Ereignis“ dar. Dazu gehörten alle anamnestisch ermittelten Ereignisse, bei denen es nach dem Verzehr des getesteten Allergens zu einem allergischen Ereignis kam. Das „unbekannte Ereignis“ wurde definiert als ein berichteter Vorfall nach dem Verzehr eines Nahrungsmittel, in dem das getestete Nahrungsmittel vermutet, allerdings nicht sicher bestätigt werden konnte. Weiter wurde vermerkt, wenn eine „Sensibilisierung“ Grund für die Testung war. Zusätzlich wurde die Kategorie „Sensibilisierung und nie gegessen“ erstellt, zu der alle Fälle zugeordnet wurden, bei denen eine Sensibilisierung vorlag, ein bewusster Verzehrer bisher allerdings verneint wurde. Die Kategorie „Sonstiges“ wurde gewählt, wenn in den Dokumenten Gründe beschrieben wurden, die den o.g. Kategorien nicht zuteilbarer waren.

Die Datenbank wurde in Microsoft Excel erstellt und in IBM SPSS Version 23 (Armonk, NY, USA) übertragen. Es wurden Plausibilitätsschecks des Datensets vor Beginn der

Datenanalyse durchgeführt. Dabei wurde ein Fall eines 19-jährigen Patienten der Charité Berlin ausgeschlossen sowie zwei Fälle des AKK, da diese Provokationen mit Nussmischungen durchgeführt worden waren.

2.4 Datenanalyse

Die Datenanalyse erfolgte mit IBM SPSS Version 23 (Armonk, NY, USA) mit Hilfe des Lehrbuches „Discovering Statistics Using SPSS“ von Andy Field (Field, 2009).

Deskriptive Statistik

Zur Darstellung der Studienpopulation wurden Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte und Standardabweichung in der Gesamtgruppe und in den jeweiligen Allergen-Untergruppen (Mandel, Erdnuss, Haselnuss und Walnuss) ermittelt.

Zur Darstellung des Alters wurden Altersgruppen erstellt. Diese richten sich nach Lebensabschnitten und wurden wie folgt eingeteilt: Säuglingsalter (bis zu 1 Jahr), Kleinkinder (älter als 1 Jahr bis vor Eintreten in das 3. Lebensjahr (LJ)), Vorschulkinder (von Beginn des 3. LJ bis Ende des 5. LJ), Schulkinder (vom 6. LJ bis Ende des 11. LJ) und Jugendliche (12 Jahre und älter).

In einigen Fällen lagen anstelle eines IgE Wertes die Angabe einer IgE CAP-Klasse vor, so dass zur Vereinheitlichung Klassen erstellt wurden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Referenzwerte für spez. IgE - Klassen, Quelle: Labor Dr. Fenner

| Spez. IgE CAP - Klassen | |
|--|-------------------|
| IgE – Klassen | Spez. IgE in kU/l |
| 0 – Sensibilisierung nicht nachweisbar | < 0,35 |
| 1 – Schwache Sensibilisierung | 0,35 – 0,69 |
| 2 – Mäßige Sensibilisierung | 0,70 – 3,49 |
| 3 – Starke Sensibilisierung | 3,50 – 17,49 |
| 4 – Sehr starke Sensibilisierung | 17,50 – 52,49 |
| 5 - Sehr starke Sensibilisierung | 52,50 – 99,99 |
| 6 - Sehr starke Sensibilisierung | > 100 |

Für die Interpretation der Gesamt-IgE-Werte wurden altersadaptierte Referenzwerte verwendet. Dabei wurde das Gesamt-IgE anhand altersabhängiger Normwerten in nicht erhöht und erhöht eingeteilt. (siehe Tabelle 3).

Für die Darstellung der Variable „Gründe für die Testung“ wurden das „konkrete Ereignis“ und das „unbekannte Ereignis“ in „Ereignis“ zusammengefasst.

Tabelle 3: Referenzwerte für Gesamt-IgE - Werte, Quelle: Labor Dr. Fenner

| Referenzwerte | |
|---------------|--------------------|
| Alter | Gesamt-IgE in kU/l |
| 6 Wochen | bis 9,4 |
| 3 Monate | bis 18,0 |
| 6 Monate | bis 31,8 |
| 9 Monate | bis 41,6 |
| 1 Jahr | bis 56,2 |
| 2 Jahre | bis 98,7 |
| 3 Jahre | bis 136,0 |
| 4 Jahre | bis 170,0 |
| 5 Jahre | bis 204,0 |
| 6 Jahre | bis 238,0 |
| 7 Jahre | bis 264,0 |
| 8 Jahre | bis 298,0 |
| 9 Jahre | bis 324,0 |
| 10 Jahre | bis 350 |
| ab 11 Jahren | bis 140,2 |

Zur Ermittlung eines Zusammenhanges von nominalskalierenden Variablen, wurde der zweiseitige Chi-Quadrat Test nach Pearson angewandt und der p-Wert ermittelt. Ein p-Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Analytische Statistik

Es wurde die Mandelgruppe mit der Erdnussgruppe verglichen. Zur Darstellung der Signifikanz der Unterschiede in den beiden Gruppen wurde auch hier der Chi-Quadrat Test nach Pearson verwendet (Field, 2009).

Außerdem erfolgte die Darstellung der Laborparameter in der Mandelgruppe und es erfolgte die qualitative Analyse von deren Verteilung.

Zur Analyse des prädiktiven Wertes der Laborparameter wurde eine Ratio des Gesamt-IgE und des spez. IgE gebildet. Für die Ermittlung dieser nicht-parametrischen Korrelation wurde Spearmans zweigeteilter Korrelationskoeffizient gebildet.

Der Zusammenhang zwischen Faktoren und einem positiven Provokationsergebnis, wurde mittels binärer, logistischer Regression analysiert. Dabei wurde ein Signifikanzlevel von $\alpha=0,05$ verwendet.

Alle Analysen wurden mit SPSS Statistics V.23 (Armonk, NY, USA) ausgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Nussprovokationen (Mandel, Erdnuss, Haselnuss, Walnuss)

Insgesamt wurden 317 Patient:innen untersucht. Das Alter variierte zwischen 0 und 17 Jahre, mit einem durchschnittlichen Alter von fünf Jahren. Unter den Getesteten befanden sich mit 63,1% mehr männliche Patienten (siehe Tabelle 4).

Es zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung beim Vergleich von einzelnen Altersgruppen noch beim Vergleich der einzelnen Nahrungsmittel-Gruppen ($p > 0,05$).

Von den 317 Patient:innen stammen 278 Fälle aus dem Altonaer Kinderkrankenhaus, 64 aus der Charité Berlin, 19 aus den Fachkliniken Wangen, elf aus der DRK Klinik Berlin Westend und drei aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf (siehe Tabelle 4). Insgesamt wurden 111 (35,0%) der Patient:innen auf Mandel, 107 (33,8%) auf Erdnuss, 77 (24,3%) auf Haselnuss und 22 (6,9%) auf Walnuss getestet (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Beschreibung der Studienpopulation (n=317)

| Studienpopulation (n=317) | |
|-------------------------------------|--------------------|
| Alter Mittelwert in J (\pm SA) | 4,99 (\pm 3,66) |
| <i>Geschlecht in (%)</i> | |
| Weiblich | 117 (36,9) |
| Männlich | 200 (63,1) |
| Testungen Gesamt | 317 |
| <i>Testzentren (%)</i> | |
| AKK | 211 (69,4) |
| Charité Berlin | 64 (20,2) |
| Wangen | 19 (6,0) |
| Berlin Westend* | 11 (3,5) |
| UKD | 3 (0,9) |
| <i>Getestete Nahrungsmittel (%)</i> | |
| Mandel | 111 (35,0) |
| Erdnuss | 107 (33,8) |
| Haselnuss | 77 (24,3) |
| Walnuss | 22 (6,9) |

J=Jahre; SA=Standardabweichung; AKK=Altonaer Kinderkrankenhaus;

*DRK Klinik Berlin Westend; UKD=Universitätsklinikum Düsseldorf

Bei Betrachtung der Altersverteilung in der Gesamtpopulation in Altersgruppen, zeigte sich die Gruppe der Vorschulkinder mit einem Alter zwischen drei und sechs Jahren mit 102 (32,2%) Patient:innen am häufigsten vertreten. Säuglinge unter einem Jahr machten mit neun Fällen (2,8%) die kleinste Altersgruppe aus (siehe Abbildung 4).

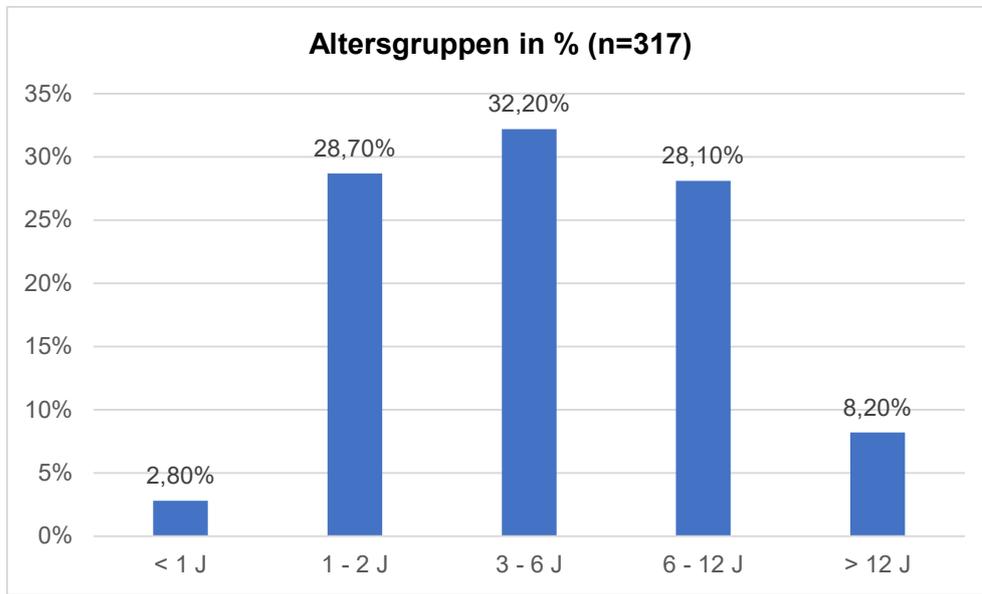


Abbildung 4: Altersverteilung der Gesamtgruppe Prozent; J=Jahre

Der Datensatz beinhaltet 10 Patient:innen, bei denen mehrere Nüsse getestet wurden und welche somit mehrmals in die Studie einfließen. Alle diese Daten stammen vom AKK. Drei Kinder wurden mit Mandel und Haselnuss provoziert. Ein Kind wurde auf Haselnuss und Walnuss getestet und durch eine Wiederholungsprovokation mit Walnuss ein drittes Mal erfasst. Außerdem wurden vier Kinder mit Haselnuss und Walnuss provoziert, ein Kind mit Mandel und Walnuss, sowie ein Kind mit Mandel, Haselnuss und Walnuss.

3.1.1 Ergebnisse und Symptome

Insgesamt waren 213 (67,2%) oNMP negativ und 104 (32,8%) positiv. Diese Verteilung variierte abhängig vom Nahrungsmittel. In der Gruppe der Provokationen mit Mandel lagen 4 (3,6%) positive Ergebnisse vor. Sie stellt damit den niedrigsten Anteil an positiven oNMP dar. In der Gruppe der oNMP mit Erdnuss fielen 50,5% der oNMP positiv aus. ONMP mit Haselnuss waren zu 46,8% positiv, oNMP mit Walnuss zu 45,5% (siehe Abbildung 5).

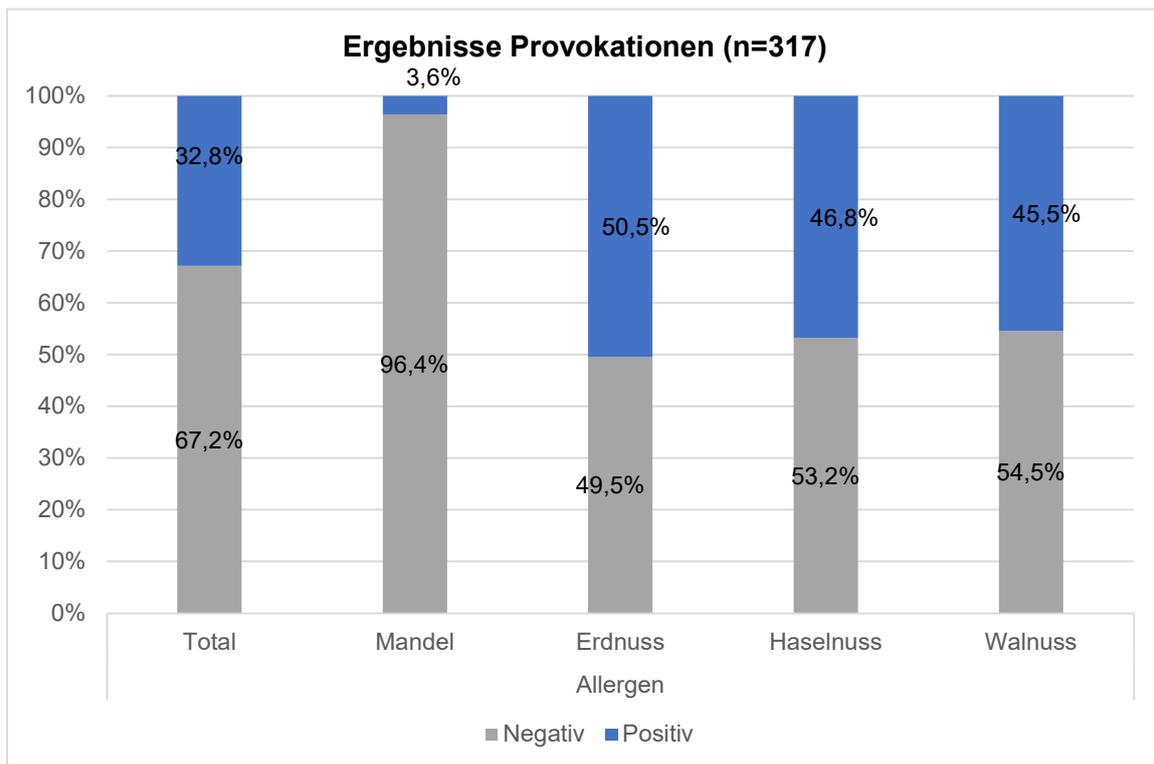


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Provokationsergebnisse insgesamt und nach Allergengruppen

Bei positiver oNMP traten Symptome der Haut mit 43,2% der Fälle am häufigsten auf. Zu gastrointestinalen Beschwerden kam es in 19,9%, zu Beschwerden der unteren Atemwege in 18% und zu Beschwerden des HNO-Bereichs (Rhinitis, Rhinokonjunktivitis, Heiserkeit, Konjunktivitis) in 16,5% der Fälle. Selten kam es zu Müdigkeit (Schläfrigkeit und andere), diese wurde 2,4% der Fälle beschrieben. Bei 1,0% kam es zu kardiovaskulären Symptomen (siehe Abbildung 6).

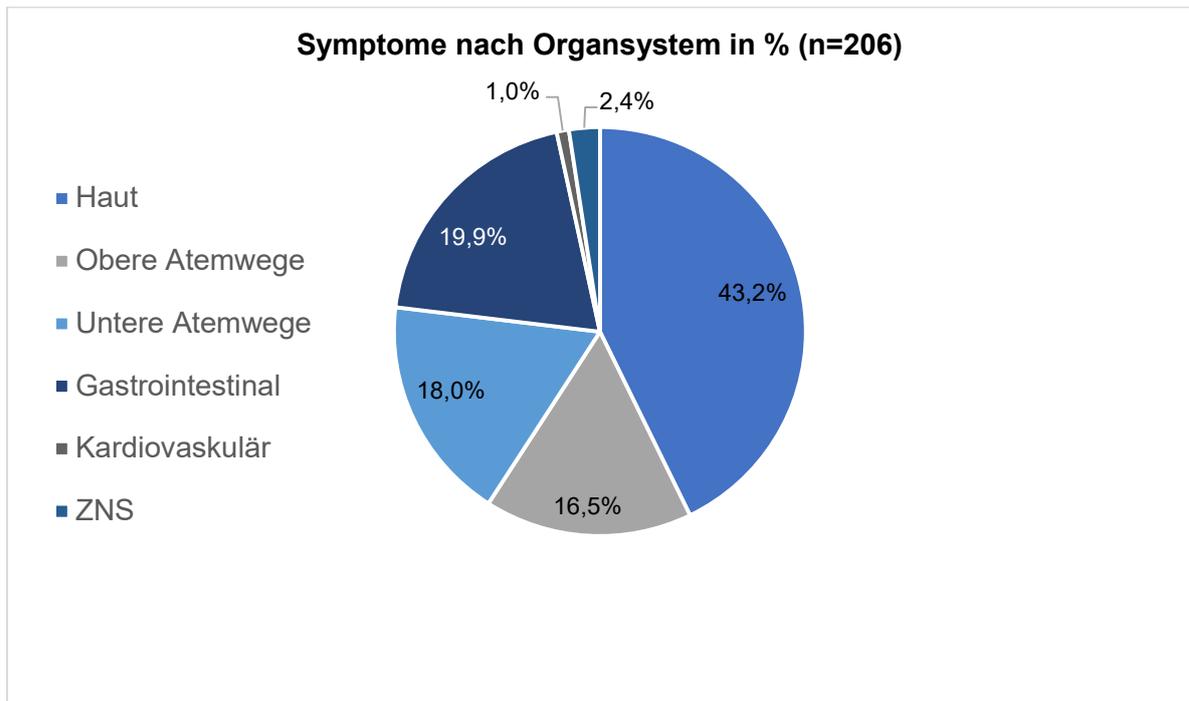


Abbildung 6: Relative Häufigkeit der Symptome nach Organsystemen (alle Nüsse)

Die Verteilung der aufgetretenen Symptome unterschied sich zwischen den einzelnen Nahrungsmittel-Gruppen. Kardiovaskuläre Symptome traten allein bei Erdnuss- und Walnussprovokationen auf, während Symptome, die dem Symptomkomplex ZNS zugeordnet wurden, nur bei Erdnuss- und Haselnussprovokationen auftraten. Bei Mandelprovokationen kam es weder zu kardiovaskulären noch zu ZNS-Symptomen. Weiter zeigte sich, dass Beschwerden der unteren Atemwege bei Provokationen mit Walnuss mit 5% seltener waren als in den anderen Gruppen. Dafür waren in dieser Gruppe gastrointestinale Beschwerden häufiger als in anderen Gruppen (siehe Abbildung 7).

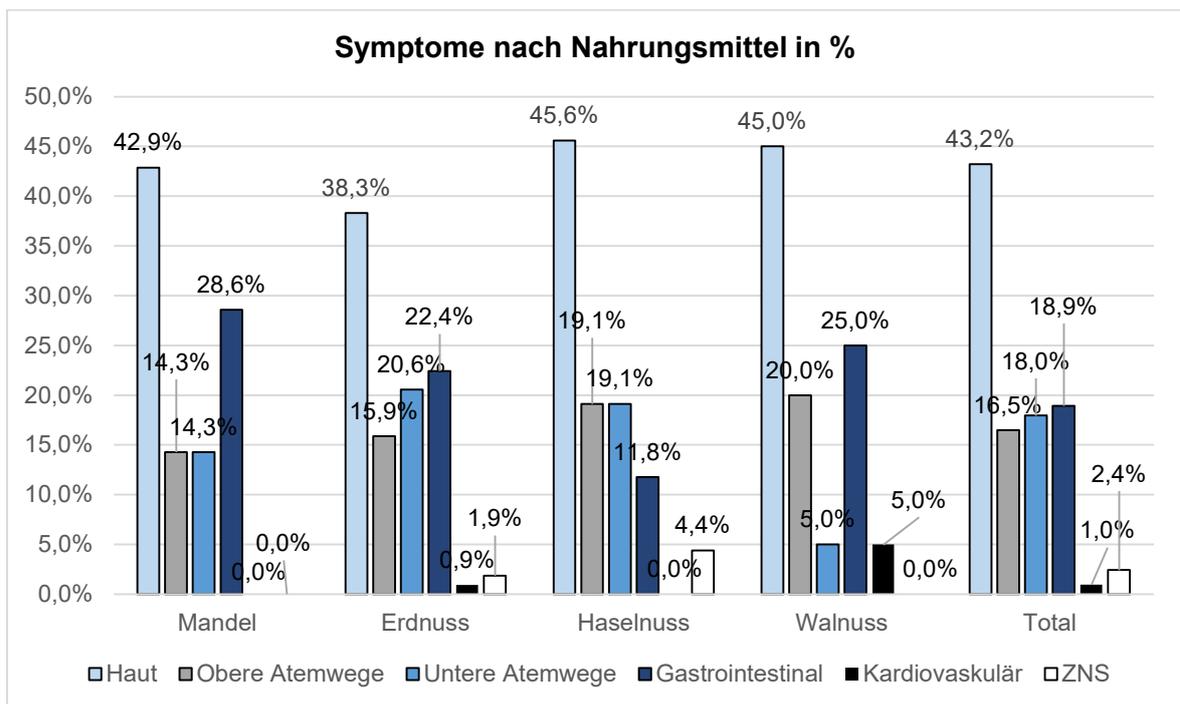


Abbildung 7: Symptome während der oNMP in relativen Häufigkeiten nach Organsystemen und Nahrungsmittelgruppen

Insgesamt handelte es sich bei 96,5% um Erstprovokationen.

Bei 57 (18,1%) Patient:innen wurde eine DBPCFC durchgeführt, sonst handelte es sich um offene Verfahren.

Die Nahrungsmittel wurden zu Provokationen mit Mandel, Haselnuss und Walnuss häufiger roh verabreicht. Provokationen mit Erdnuss erfolgten mit 99,1% der Fälle fast ausschließlich in verarbeiteter Form.

Der häufigste Grund für die Durchführung der Provokationen insgesamt war das „Ereignis“ bei 43,2% der Patient:innen, gefolgt von der Begründung „Sensibilisierung und nie gegessen“ bei 38,2% der Patient:innen. Seltener wurde „Sensibilisierung“ und „Sonstiges“ angegeben (siehe Tabelle 6).

Tabelle 5: Beschreibung der oNMP nach Nahrungsmittel-Gruppen

| Nahrungsmittelprovokationen | | | | | |
|-------------------------------------|------------|-------------|-------------|------------|-----------|
| | Gesamt | Mandel | Erdnuss | Haselnuss | Walnuss |
| Testungen | 317 (100*) | 111 (35,0*) | 107 (33,8*) | 77 (24,3*) | 22 (6,9*) |
| <i>Wiederholung</i> | n=317 | n=111 | n=107 | n=77 | n=22 |
| Erstprovokation | 306 (96,5) | 111 (100) | 101 (94,4) | 73 (94,8) | 21 (94,5) |
| Wiederholung | 11 (3,5) | 0 | 6 (5,6) | 4 (5,2) | 1 (4,5) |
| <i>Randomisierung</i> | n=315 | n=110 | n=107 | n=77 | n=21 |
| offen | 255 (81,0) | 57 (51,8) | 104 (97,2) | 74 (96,1) | 20 (95,2) |
| einzelblind | 3 (1,0) | 2 (1,8) | 1 (0,9) | 3 (3,9) | 1 (4,8) |
| DBPCFC | 57 (18,1) | 51 (46,4) | 2 (1,9) | 0 | 0 |
| <i>Verarbeitung</i> | n=312 | n=111 | n=106 | n=76 | n=19 |
| roh | 181 (58,0) | 108 (97,3) | 1 (0,9) | 55 (72,4) | 17 (89,5) |
| verarbeitet | 131 (42,0) | 3 (2,7) | 105 (99,1) | 21 (27,6) | 2 (10,5) |
| <i>Gründe für Provo</i> | n=296 | n=103 | n=96 | n=75 | n=11 |
| Ereignis | 128 (43,2) | 30 (29,1) | 55 (57,3) | 37 (49,3) | 6 (27,3) |
| Sensibilisierung | 35 (11,8) | 29 (28,2) | 3 (3,1) | 3 (4,0) | 0 |
| Sensibilisierung u. nie gegessen | 113 (38,2) | 32 (31,1) | 37 (38,5) | 33 (44,0) | 6 (27,3) |
| Sonstiges | 20 (6,8) | 12 (11,7) | 1 (1,0) | 2 (2,7) | 5 (22,7) |

* Prozent bezieht sich auf die Gesamtpopulation; ** Prozent bezieht sich auf Mandelgruppe, DBPCFC doppel-blind, placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

3.1.2 Allergiediagnostik

Gesamt-IgE

Bei 289 (91,2%) Patient:innen lagen Daten zu Gesamt-IgE-Werten vor. Insgesamt wurden bei 59,9% der Patient:innen altersadaptiert erhöhte Werte des Gesamt-IgE gemessen (Referenzwerte im Methodenteil). Ein Mittelwert wurde nicht errechnet, da es sich um altersabhängige Werte handelt.

Der im Vergleich größte Anteil von erhöhtem Gesamt-IgE bestand mit 67,7% in der Mandelgruppe. Ein umgekehrtes Verhältnis lag in der Gruppe der Provokationen mit Erdnuss vor. Hier überwog der Anteil der nicht erhöhten Werte mit 52,0% (siehe Abbildung 8).

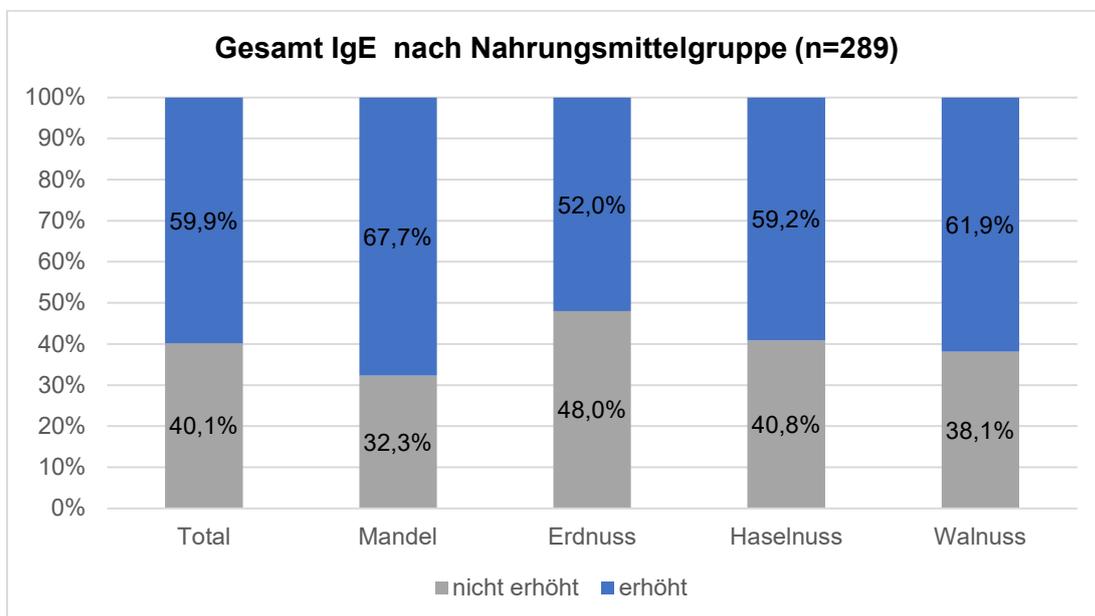


Abbildung 8: Gesamt-IgE unterteilt altersbedingt in erhöht und nicht erhöht nach Nahrungsmittel-Gruppen in Prozent.

Spez. IgE

Bei 264 (83,3%) der Provozierten standen Daten zu spez. IgE-Werten zur Verfügung. Der Mittelwert lag bei 14,34 KU/l mit einer Standardabweichung von 34,55 KU/l.

Daten über die spez. IgE-Klassen lagen bei 265 (83,6%) Patient:innen vor, so dass, auf Grund der größeren Menge an verfügbaren Daten hier die CAP-Klassen zur Darstellung genommen wurden (IgE CAP-Klassen Einteilung im Methodenteil).

In der Gesamtgruppe zeigten sich bei 51 (19,3%) Fällen die IgE CAP-Klasse-0. Kein:e Patient:in der Mandelgruppe zeigte eine Sensibilisierung der IgE CAP-Klasse 6. Erdnussprovozierte zeigten zu 10% eine Sensibilisierung der IgE CAP-Klasse 6, in der Haselnussgruppe zu 4,3%. In der Walnussgruppe wurden maximal Sensibilisierungen der IgE CAP-Klasse 1 bis 3 gemessen (siehe Abbildung 9).

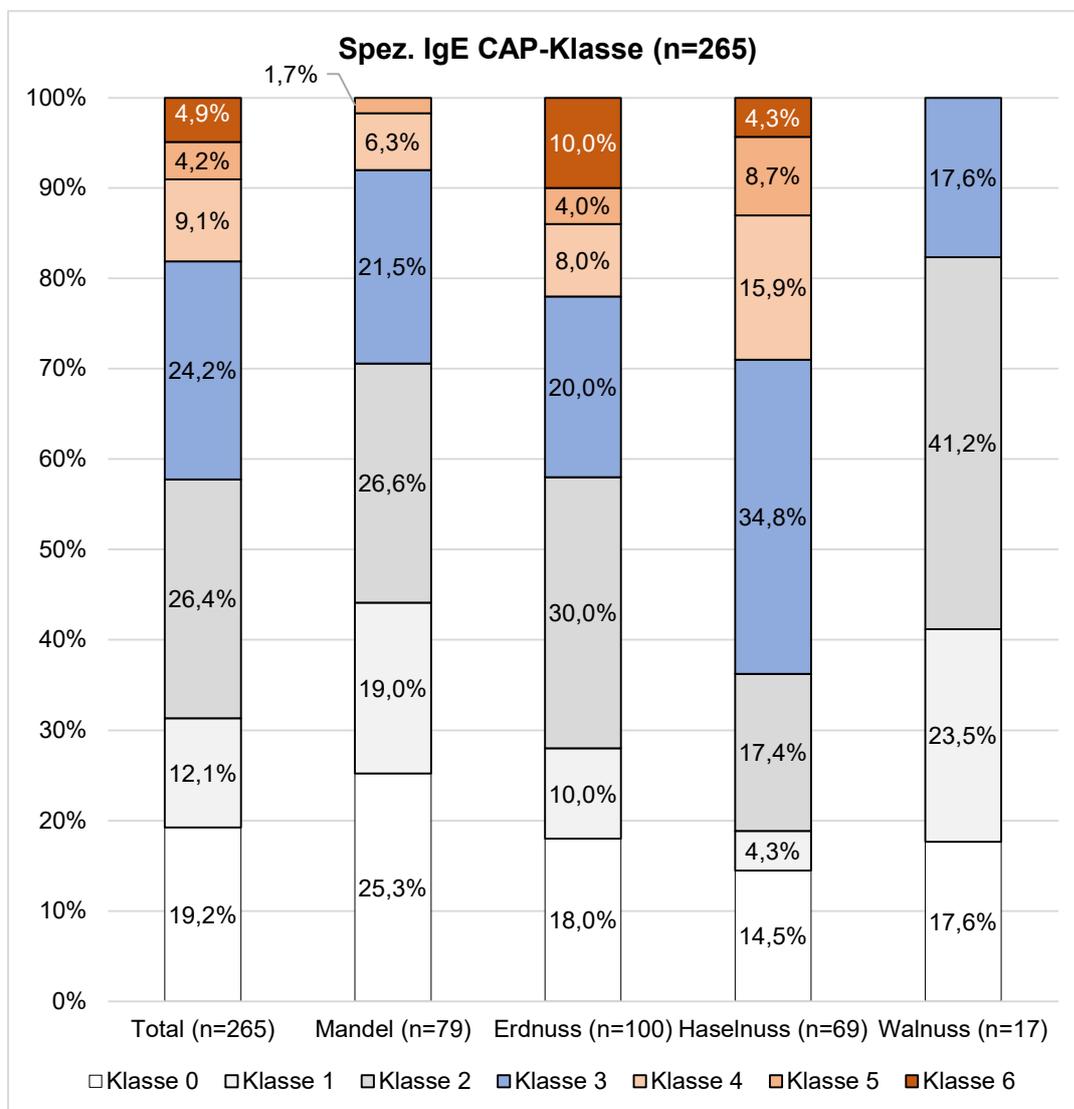


Abbildung 9: Darstellung der IgE CAP-Klasse in Prozent; Klasse 0 = keine Sensibilisierung, Klasse 1-2 = schwache bis mäßige Sensibilisierung; Klasse 3-6 starke bis sehr starke Sensibilisierung.

Die spez. IgE Mittelwerte und Mediane insgesamt und der einzelnen Nussgruppen sind in Tabelle 7 dargestellt. Bei Betrachtung der Mittelwerte nach Ergebnis der oNMP liegt der Mittelwert der Patient:innen mit positiver Provokation mit 28,10 kU/L über dem Mittelwert der negativen oNMP von 6,75 kU/L. Auch bei Betrachtung des Medians liegt hier ein deutlicher Unterschied vor: 5,64 kU/L in der Positivgruppe und 1,28 kU/L bei den Patient:innen mit negativer oNMP. In der Mandelgruppe liegt ein niedrigerer Mittelwert bei Patient:innen mit positiver oNMP vor als in der Gruppe der negativ getesteten (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Spez. IgE nach Nussgruppen, Mittelwerte, Standardabweichung, Median

| Spez. IgE (kU/l) nach Nussgruppen und Provokationsergebnis | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|---------------------|-------|-------------------|------|
| oNMP | Gesamt (n=264) | | Mandel (n=78) | | Erdnuss (n=100) | | Haselnuss (n=69) | | Walnuss (n=17) | |
| | pos. | neg. | pos. | neg. | pos. | neg. | pos. | neg. | pos. | neg. |
| Mittelwert | 28,10 | 6,75 | 1,24 | 5,03 | 29,54 | 4,85 | 33,65 | 14,39 | 2,98 | 1,52 |
| SA | 51,61 | 15,36 | 0,89 | 11,23 | 38,89 | 14,78 | 71,65 | 22,21 | 3,37 | 2,02 |
| Median | 5,64 | 1,28 | 1,12 | 0,98 | 5,83 | 0,68 | 6,06 | 4,48 | 2,10 | 0,71 |

SA=Standardabweichung, oNMP=orale Nahrungsmittelprovokation

Insgesamt zeigte sich bei 41,1% der Patient:innen mit Sensibilisierung auf das jeweilige Nahrungsmittel ein positives Provokationsergebnis. Trotz fehlender Sensibilisierung auf das jeweilige Nahrungsmittel wurde in 13,2% der Provokationen ein positives Ergebnis gemessen.

Bei Betrachtung der Mandelgruppe fällt auf, dass bei 94,9% der Patient:innen die Provokation negativ ausfiel, obwohl hier eine Mandelsensibilisierung vorlag. Bei 92 Patient:innen, die mit Erdnuss provoziert wurden, lag ein Ara-h-2 Wert vor. Eine Sensibilisierung korrelierte in 91,3% mit einem positiven Ergebnis der oNMP, während dies beim spez. IgE in 59,8% der Fall war. Gemessene Cor-a-14 Werte lagen in 2 Fällen bei Patient:innen mit Haselnussprovokation vor und werden auf Grund der geringen Anzahl nicht dargestellt. Es reagierten ungefähr die Hälfte der Sensibilisierten während der oNMP auf Haselnuss. In der Walnussgruppe reagierten 71,4% der Sensibilisierte nicht auf Walnuss (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: Relative Häufigkeit der Ergebnisse der oNMP nach Sensibilisierung und Nahrungsmittel-Gruppe

| | | Sensibilisierung und Ergebnis | | | | | |
|----------------------|------|--------------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| | | (n=267) | | | | | |
| | | Gesamt | Mandel | Erdnuss | | Haselnuss | Walnuss |
| | | (n=267) | (n=81) | spez. IgE (n=100) | Arah2*** (n=92) | (n=69) | (n=17) |
| Sensibilisiert | pos. | 88 41,1%* | 3 5,1% | 49 59,8 %* | 42 91,3%* | 31 51,7%* | 5 28,6%* |
| | neg. | 126 58,9%* | 56 94,9% | 33 40,2%* | 4 8,7%* | 28 48,3%* | 9 71,4%* |
| Nicht sensibilisiert | pos. | 7*** 13,2%** | 1 4,5%** | 2 11,1%** | 6 13,0%** | 2 20,0%** | 2 66,7%** |
| | neg. | 46 86,8%** | 21 95,5%** | 16 88,9%** | 40 87,0%** | 8 80,0%** | 1 33,3%** |

S=sensibilisiert; *Der Anteil an Prozent bezieht sich auf „Sensibilisiert“; **Anteil an Prozent bezieht sich auf „Nicht Sensibilisiert“; ***Ara H2 nicht in „Gesamt“ inbegriffen

IgE-Ratio

Der Mittelwert des IgE Ratio in der Gesamtpopulation betrug 293,10 mit einem Median von 82,69. Der Messbereich begann bei 0,64 und erreichte einen maximalen Wert von 6159,46. Bei Betrachtung des IgE-Ratio in Abhängigkeit des Provokationsergebnisses, zeigte sich ein niedrigerer IgE Ratio Mittelwert in Gruppe der positiv Getesteten. Dass in dieser Gruppe niedrigere IgE Ratio Werte vorliegen als in der Negativgruppe, zeigt sich auch an den im Vergleich niedrigerem Median und der Interquartile-Range (IQR) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 8: Beschreibung des IgE Ratio

| | IgE Ratio | | |
|----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | Gesamt (n=249) | Negativ (n=159) | Positiv (n=90) |
| IgE Ratio Mittelwert | 293,10 | 365,21 | 165,70 |
| (±SA) | (±45,76) | (±741,49) | (±671,64) |
| Minimum | 0,64 | 5,42 | 0,64 |
| Maximum | 6159,46 | 6159,46 | 6005,88 |
| Median | 82,69 | 167,10 | 23,61 |
| IQR | 243,26 | 347,56 | 78,49 |

IgE Ratio = Gesamt-IgE/ spez. IgE; SA = Standardabweichung; IQR = Interquartile Range

Eine graphische Darstellung dieses Zusammenhanges zeigt Abbildung 10. Dabei wurden IgE Ratio Werte logarithmiert aufgeführt, um die breite Verteilung der Werte übersichtlicher zu machen.

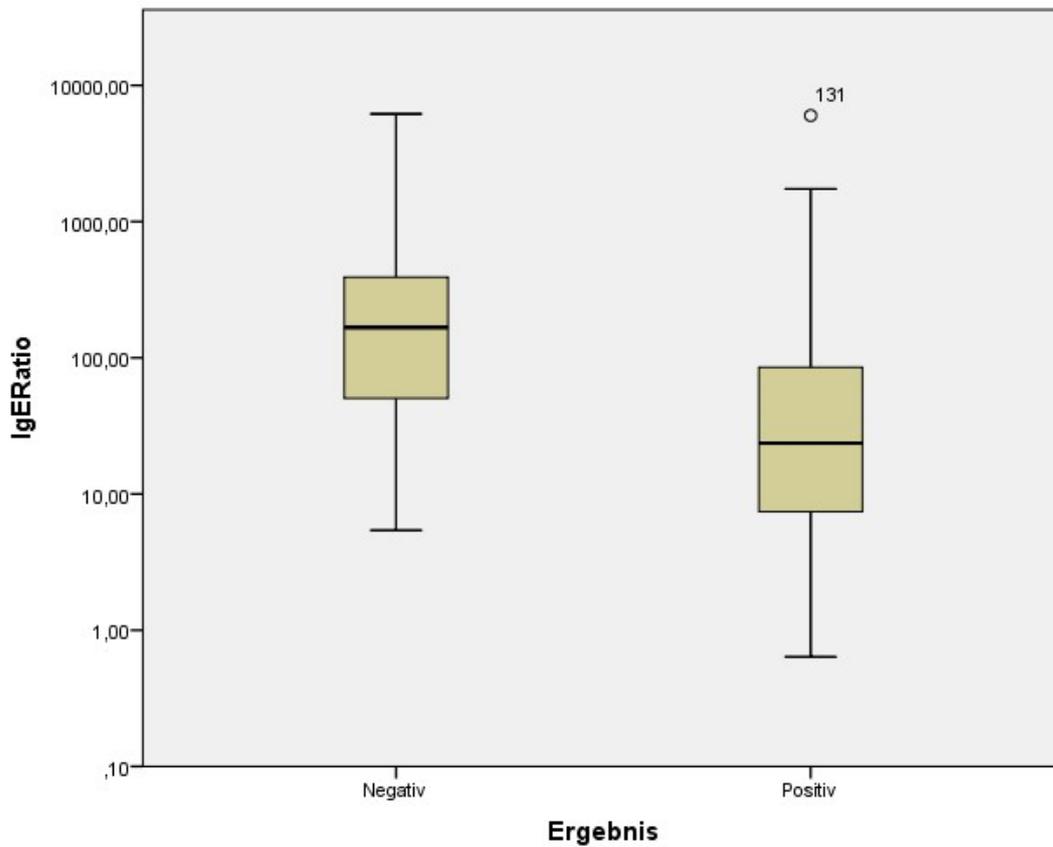


Abbildung 10: Boxplot zeigt IgE Ratio logarithmiert nach Provokationsergebnis; °Fallnummer des zugehörigen IgE Ratio Wertes, erstellt mit IBM SPSS Version 23 (Armonk, NY, USA)

Bei Betrachtung der Korrelation zwischen IgE Ratio und Provokationsergebnis zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$; $r = -0,46$). Dabei handelt es sich um eine negative Korrelation zwischen der Höhe des IgE Ratio Wertes und dem positivem Provokationsergebnis. So waren bei einem IgE-Ratio Wert von unter 7, also bei einem maximal siebenfach höherem Gesamt-IgE Wert, 80% der Provokationen positiv.

Bei einem IgE-Ratio Wert von kleiner gleich 1570, was einem hohen Gesamt-IgE und im Verhältnis niedrigem spez. IgE entspricht, waren 37 % der Testungen positiv, also weniger als die Hälfte des IgE-Ratio von kleiner gleich 7 (siehe Abbildung 11).

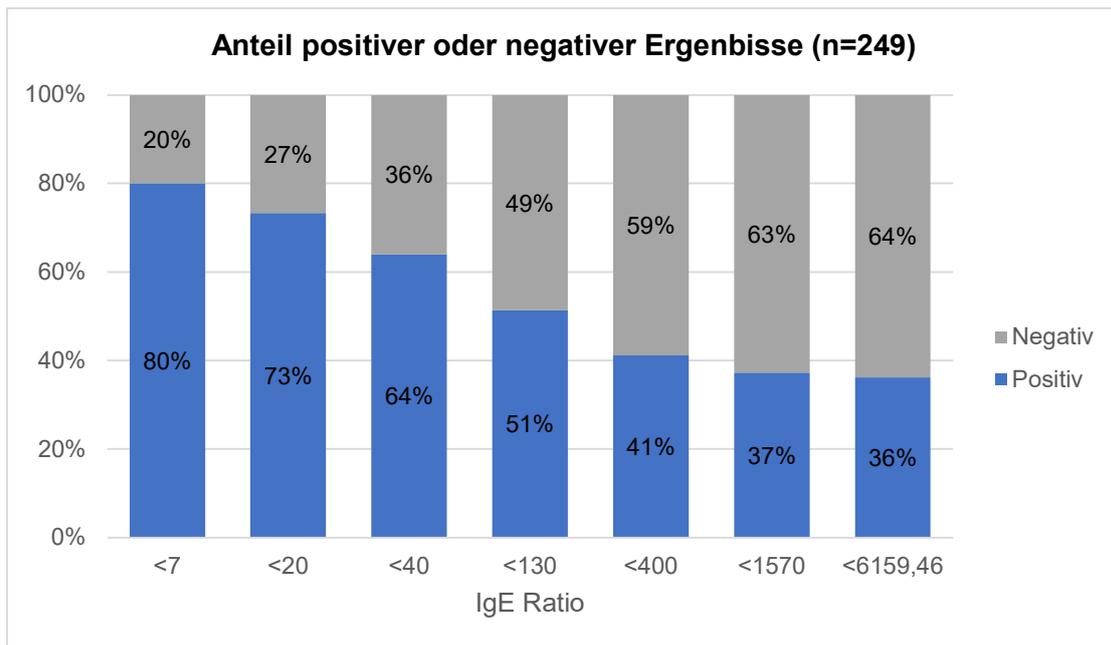


Abbildung 11: IgE-Ratio aufgetragen nach Provokationsergebnis in Prozent

3.1.3 Faktoren mit Assoziation auf das Provokationsergebnis

Um einen Zusammenhang zwischen patientenbezogenen bzw. laborchemischen Faktoren mit einem positiven Provokationsergebnis zu identifizieren, wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt.

Die Modellgüte wurde mit dem Omnibustest ($p < 0,05$) Hosmer-Lemeshow-Test ($p > 0,05$) geprüft.

Weder soziodemographische Faktoren noch die Nahrungsmittel selbst zeigten eine signifikante Assoziation mit dem Ergebnis der Provokation.

Einzig eine IgE CAP-Klasse 6 des spez. IgE war im Vergleich mit der IgE CAP-Klasse 1 statistisch relevant mit einem positiven Provokationsergebnis assoziiert ($p = 0,003$) (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9: Faktoren mit Assoziation zu einem positiven Provokationsergebnis

| Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse (n=) | | | |
|---|---------|-----------------------------------|-----------------|
| Variablen | β | adj. OR (95%-CI) | p-Wert |
| Geschlecht weiblich | -0,36 | 0,70 (0,06-7,68) | 0,77 |
| Alter (in Monaten) | -0,01 | 0,99 (0,96-1,02) | 0,46 |
| Provoziert mit Mandel* | | | 0,58 |
| Provoziert mit Erdnuss | 36,51 | 7.152.665.301.240.313,00 (0,00) | 1,00 |
| Provoziert mit Haselnuss | 37,88 | 28.176.803.779.116.828,00 (0,00) | 1,00 |
| Provoziert mit Walnuss | 39,52 | 145.724.795.307.162.944,00 (0,00) | 1,00 |
| Gründe für Provokation: | | | |
| Sensibilisiert und nie gegessen* | | | 0,73 |
| Sensibilisiert | -18,60 | 0,00 | 1,00 |
| Ereignis | 1,57 | 4,80 (0,33-70,92) | 0,25 |
| spez. IgE CAP Klasse 1* | | | 0,10 |
| spez. IgE CAP Klasse 2 | 20,88 | 1.171.158.853,78 (0,00) | 1,00 |
| spez. IgE CAP Klasse 3 | 18,58 | 117.417.232,00 (0,00) | 1,00 |
| spez. IgE CAP Klasse 4 | -15,70 | 0,00 | 1,00 |
| spez. IgE CAP Klasse 5 | -19,72 | 0,00 | 1,00 |
| spez. IgE CAP Klasse 6 | 4,72 | 111,91 (5,24-2388,20) | <0,05 |
| AD | 0,09 | 1,10 (0,11-10,57) | 0,94 |

β = standardisierter Regressionskoeffizient; adj. OR = adjustiertes Odds-Ratio; CI = Konfidenzintervall; AD = atopische Dermatitis; * Referenzkategorie

3.2 Mandelprovokationen

Mit 75 (68,5%) Fällen stammen die Meisten Mandelprovokationsdaten vom Standort Berlin (Charité und DRK Klinik Berlin Westend). In Hamburg (AKK) wurden im erfassten Zeitraum 13 Provokationen (11,7%) durchgeführt. Alle Mandelprovokationen waren Erstprovokationen. In über der Hälfte, bei 57 (51,8%), fand ein offenes Verfahren statt. Zweimal (1,8%) wurde eine einseitige Verblindung durchgeführt. Bei den verbleibenden 52 (46,4%) wurde eine DBPCFC angewandt. Von den DBPCFC wurden 51 an der Charité Berlin und eine am AKK durchgeführt. Fast ausschließlich, bei 97,3%, wurden rohe Mandeln verabreicht. Gründe für die Provokationen war zu je etwa einem Drittel ein Ereignis, eine Sensibilisierung oder „Sensibilisierung und nie gegessen“ (siehe Tabelle 11).

Tabelle 10: Darstellung der Mandelgruppe in absoluten und relativen Häufigkeiten

| Orale Nahrungsmittelprovokationen mit Mandel (n=111) | |
|---|--------------|
| <i>Testungen (%)</i> | (n=111) |
| AKK | 13 (11,7) |
| Charité Berlin | 64 (58,6) |
| Wangen* | 19 (17,1) |
| DRK Klinik Berlin Westend | 11 (9,9) |
| UKD | 3 (2,7) |
| <i>Wiederholungsstufe (%)</i> | (n=111) |
| Erstprovokation | 111 (100) |
| <i>Randomisierung (%)</i> | n=110 |
| offen | 57 (51,8) |
| einzel verblindet | 2 (1,8) |
| DBPCFC | 51** (46,4*) |
| <i>Verarbeitungsmodus (%)</i> | n=111 |
| roh | 108 (97,3) |
| verarbeitet | 3 (2,7) |
| <i>Gründe für Provokation (%)</i> | n=103 |
| Ereignis | 30 (29,1) |
| Sensibilisierung | 29 (28,2) |
| Sensibilisiert und nie gegessen | 32 (31,1) |
| Sonstiges | 12 (11,7) |

* Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie Wangen; ** davon 51 an der Charité Berlin und 1 am AKK durchgeführt; AKK = Kinderkrankenhaus Altona; UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf; DBPCFC = doppel-blinde, placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

Das Gesamt-IgE wurde in einem Drittel der Fälle (32,3%) normwertig und in zwei Drittel (67,7%) erhöht gemessen.

Das spez. IgE war bei 25,3% der Patient:innen nicht erhöht (IgE CAP-Klasse 0). Bei 45,5% zeigte sich ein schwach bis mäßig erhöhtes und bei 29,1% ein stark bis sehr stark erhöhtes spez. IgE. Kein:e Patient:in zeigte eine sehr starke Sensibilisierung der IgE CAP Klasse 6. Eine sehr starke Sensibilisierung der IgE CAP-Klasse 5 lag bei 1,7% der Patient:innen vor.

Bei über 95% der Patient:innen lag eine Co-Sensibilisierung gegen Erdnuss, bei 94% eine Co-Sensibilisierung gegen Haselnuss vor. Die Raten der Co-Sensibilisierungen gegen Walnuss und Cashew lagen je bei etwa zwei Drittel. Bei über der Hälfte der Patient:innen lagen mehr als drei Sensibilisierungen gegen die Nüsse Erdnuss, Haselnuss, Walnuss und Cashew vor. Angesichts der nicht vollständigen Daten über Co-Sensibilisierungen beziehen sich die Prozentangaben auf die jeweilige Gruppengröße n (siehe Tabelle 12).

Tabelle 11: Fortsetzung der Darstellung der Mandelgruppe in absoluten und relativen Häufigkeiten

| Mandelgruppe - Fortsetzung (n=111) | |
|---|-------------|
| Gesamt-IgE (%) | n=99 |
| Erhöht | 67 (67,7) |
| spez. IgE (%) | n=79 |
| CAP-Klasse 0 | 20 (25,3) |
| CAP-Klasse 1 | 15 (19,0) |
| CAP-Klasse 2 | 21 (26,6) |
| CAP-Klasse 3 | 17 (21,5) |
| CAP-Klasse 4 | 5 (6,3) |
| CAP-Klasse 5 | 1 (1,7) |
| CAP-Klasse 6 | 0 |
| Testungsergebnis (%) | n=111 |
| Positiv | 4 (3,6) |
| Negativ | 107 (96,4) |
| Weitere Nussallergien* (%) | |
| Erdnuss (n=78) | 37 (47,4**) |
| Haselnuss (n=82) | 33 (39,8**) |
| Walnuss (n=25) | 13 (52,0**) |
| Cashew (n=17) | 9 (52,9**) |
| Weitere Sensibilisierungen* (%) | |
| Erdnuss (n=80) | 76 (95,0**) |
| Haselnuss (n=83) | 78 (94,0**) |
| Walnuss (n=67) | 50 (74,6**) |
| Cashew (n=57) | 44 (77,2**) |
| >1 weitere Sensi. (n=96) | 89 (92,7**) |
| >2 weitere Sensi. (n=96) | 76 (79,2**) |
| >3 weitere Sensi. (n=96) | 48 (50,0**) |

Daten langen nur in n-Fällen; % bezieht sich auf das jeweilige n

In der Mandelgruppe lagen in 91% der Fälle weitere atopische Erkrankungen vor. Bei 77,5% der Patient:innen lag zusätzlich eine AD vor (Kumulation der Gruppen „AD“ und „AD und Asthma bronchiale“) (siehe Abbildung 12).

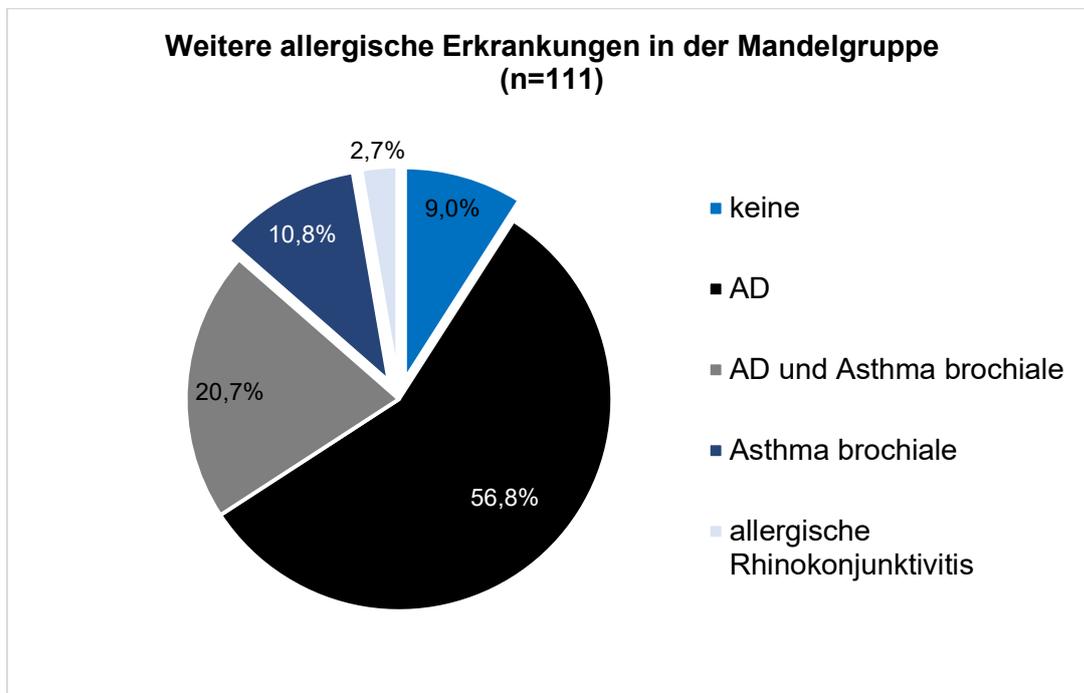


Abbildung 12: Darstellung atopischer Komorbiditäten in der Mandelgruppe in Prozent; AD = Atopische Dermatitis

Die vier positiven Mandelprovokationen werden in Tabelle 13 dargestellt. Drei Provokationen wurden an der Charité Berlin durchgeführt, eine am Universitätsklinikum Düsseldorf.

In einem Fall kam es bei Titrationsstufe 7 zu einer Reaktion mit Husten, Giemen, Halsschmerzen und Übelkeit ohne Erbrechen. Hier lag eine mäßige Sensibilisierung von 2,19 KU/l spez. IgE (CAP-Klasse 2) vor. Es handelt sich bei der Patientin um ein Mädchen von 5 Jahren. Diese Patientin hatte gleichzeitig eine Allergie gegen Erdnuss.

Die restlichen Fälle ereigneten sich nach Gabe der KD. Es handelte sich hierbei um mildere Reaktionen.

Bei einem 20-monatigem Jungen kam es zu Urtikaria im Gesicht und Konjunktivitis. Bei diesem Patienten lagen weitere Nussallergien gegen Erdnuss und Haselnuss vor.

Weiter zeigte sich eine Reaktion bei einem 4 Jahre alten Jungen. Diese äußerte sich mit Urtikaria im Nacken und geschwollenen Lippen sowie Kribbeln im Mund. Hier lag eine weitere Nussallergie gegen Walnuss vor.

Die vierte positive oNMP ereignete sich bei einem Kind von 4 Jahren. Hierbei kam es zu perioraler Rötung und einem kleinen Bläschen am Mund. Auch dieser Patient hatte eine weitere Nussallergie, und zwar gegen Walnuss (siehe Tabelle 13).

Tabelle 12: Beschreibung der positiven Provokationstestungen mit Mandel

| Positive Mandelprovokationen (n=3) | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|------|----|------|---|------------------|------------|------------------------|----------------------------|
| Zentrum | G | A | TS | Verz | Symptome | spez. IgE | Ges.- IgE | Weitere atop. Erkrank. | Weitere Nuss***- allergien |
| Charité Berlin | W | 5J | 7 | <2h | Husten mit Giemen, Halsschmerzen Übelkeit | 2,19 KU/l Kl. 2 | 64,70 KU/l | Asthma | Erdnuss |
| Charité Berlin | M | 20 M | KD | <2h | Urtikaria im Gesicht und Konjunktivitis | 1,12 KU/l Kl. 2 | 92,50 KU/l | AD | Erdnuss Haselnuss |
| Charité Berlin | M | 4J | KD | <2h | Urtikaria im Nacken, geschwollene Lippen und Kribbeln im Mund | 0,42 KU/l Kl. 1 | 387,0 KU/l | AD Asthma | Walnuss |
| UKD | M | 4J | KD | <2h | Lokale Urtikaria: „Perorale Rötung und 1 Bläschen am Mund“ | <0,35 KU/l Kl. 0 | * | Rhino- konjunktivitis | Walnuss |

*G=Geschlecht; W=weiblich; M=männlich; A=Alter; TS=Titrationsstufe; KD=Kumulativedosis; Verz=Verzögerung; S=Sensibilisierung; UKD=Uniklinikum Düsseldorf; *Wert fehlend; ** nicht zuordbar; *** Erdnuss, Haselnuss, Walnuss oder Cashew*

3.2.1 IgE-Werte der Mandelgruppe und ihr prädiktiver Wert

Die geringe Fallzahl der positiv Getesteten (n=4) lassen keine Errechnung signifikanter Zusammenhänge zu. Ergebnisse hierzu wurden daher rein deskriptiv dargestellt (siehe Tabelle 14). Der Mittelwert des Gesamt-IgE der positiv Getesteten (n=3) war mit 687,92 kU/l niedriger als in der gesamten Mandelgruppe. Ein Wert war altersgemäß normwertig und zwei waren erhöht. Alle drei Werte innerhalb der Mandelgruppe liegen weit verteilt.

Das spez. IgE der positiv Getesteten (n=4) war mit 0,93 KU/l ($\pm 0,76$) im Durchschnitt niedriger als das der gesamten Mandelgruppe sowie in der Negativgruppe. Es lag einmal eine schwache Sensibilisierung (IgE CAP-Klasse 1) und zweimal eine mäßige Sensibilisierung (IgE CAP-Klasse 2) vor, sowie einmal keine Sensibilisierung (IgE CAP-Klasse 0).

Bei Betrachtung der IgE Werte der negativen Mandelprovokationen fällt auf, dass 72,7% Patient:innen eine Sensibilisierung gegenüber Mandel aufwiesen, auch wenn eine sehr starke Sensibilisierung der IgE CAP-Klasse 4 nur fünfmal (6,5%), der IgE CAP-Klasse 5 einmal (1,3%) und die IgE CAP-Klasse 6 gar nicht gemessen wurden.

Bezüglich des IgE Ratio ist der Mittelwert der Patient:innen mit negativer oNMP mit 541,69 kU/l (SA $\pm 1021,52$) höher als das durchschnittliche IgE Ratio der negativen Provokationen in der Gesamtpopulation mit 365,21 kU/l (SA $\pm 741,49$). Dazu passt der durchschnittliche Wert des Gesamt-IgE in dieser Gruppe von 703,75 kU/l ($\pm 1014,39$), der höher war als der Mittelwert des Gesamt-IgE der negativ Provozierten der Gesamtpopulation mit 587,75 kU/l ($\pm 914,72$) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 13: Beschreibung der IgE Werte der Mandelgruppe.

| Serologische Diagnostik Mandelgruppe | | | |
|---|------------|----------------------|----------------------|
| | Gesamt | positive Provokation | negative Provokation |
| Gesamt-IgE | n=99 | n=3 | n=96 |
| Mittelwert in KU/l | 687,92 | 181,40 | 703,75 |
| ±SA | ±1003,12 | ±178,60 | ±1014,39 |
| Erhöht | 32 (32,3%) | 1 (33,3%) | 31 (32,29%) |
| nicht erhöht | 67 (67,7%) | 2 (66,7%) | 65 (67,71%) |
| spez. IgE | n =79 | n=4 | n=75 |
| Mittelwert in KU/l | 4,88 | 1,24 | 5,03 |
| ±SA | ±11,03 | ±0,89 | ±11,23 |
| CAP-Klasse 0 | 20 (25,3%) | 1 (25,0%) | 19 (25,3%) |
| CAP-Klasse 1 | 15 (19,0%) | 1 (25,0%) | 14 (18,7%) |
| CAP-Klasse 2 | 21 (26,6%) | 2 (50,0%) | 19 (25,3%) |
| CAP-Klasse 3 | 17 (21,5%) | 0 | 17 (22,7%) |
| CAP-Klasse 4 | 5 (6,3%) | 0 | 5 (6,7%) |
| CAP-Klasse 5 | 1 (1,3%) | 0 | 1 (1,3%) |
| CAP-Klasse 6 | 0 | 0 | 0 |
| IgE Ratio | n=74 | n=3 | n=71 |
| Mittelwert in KU/l | 533,70 | 344,52 | 541,69 |
| ±SA | ±1004,50 | ±500,32 | ±1021,52 |

SA=Standardabweichung

3.2.2 Vergleich von Mandel- und Erdnussprovokationen

ONMP mit Mandel fielen signifikant häufiger negativ aus als Provokationen mit Erdnuss ($p < 0,001$). In der Mandelgruppe waren 96,4% der Testungen negativ während in der Gruppe der Testungen mit Erdnuss 49,5% negativ ausfielen.

Weiter zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz ($p < 0,001$) von AD in der Mandelgruppe gegenüber der Gruppe der Getesteten mit Erdnuss. Dabei lag eine AD bei über drei Viertel der Patienten in der Gruppe der Getesteten mit Mandel vor, während dies bei weniger als der Hälfte in der Gruppe der Testungen mit Erdnuss der Fall war.

Insgesamt zeigte sich das Gesamt-IgE in der Mandelgruppe mit einem Mittelwert von 533,70 KU/l (SA $\pm 1004,50$, Range 12,65 KU/l bis 6159,46 KU/l) höher als in der Erdnussgruppe (Mittelwert 153,85 KU/l, SA $\pm 308,60$, Range 2,38 KU/l bis 1897,06 KU/l). Bei Betrachtung des IgE Ratio der beiden Gruppen sind höhere Werte in der Mandelgruppe festzustellen: Der Mittelwert des IgE Ratio in der Mandelgruppe lag mit 687,92 KU/l (SA $\pm 1003,12$, Range 4,3 KU/l bis 6401,0 KU/l) über den Werten der Erdnussgruppe mit 483,77 KU/l (SA $\pm 793,90$, Range 2,0 KU/l bis 5304,0 KU/l).

Beim Vergleich der negativen Testungen der beiden Nahrungsmittel-Gruppen zeigen sich die IgE-Ratios der Mandelgruppe höher als die der Erdnussgruppe. In Abbildung 13 werden diese Unterschiede graphisch dargestellt. Um die breite Verteilung der Werte übersichtlicher zu machen, wurden IgE Ratio Werte logarithmiert aufgeführt.

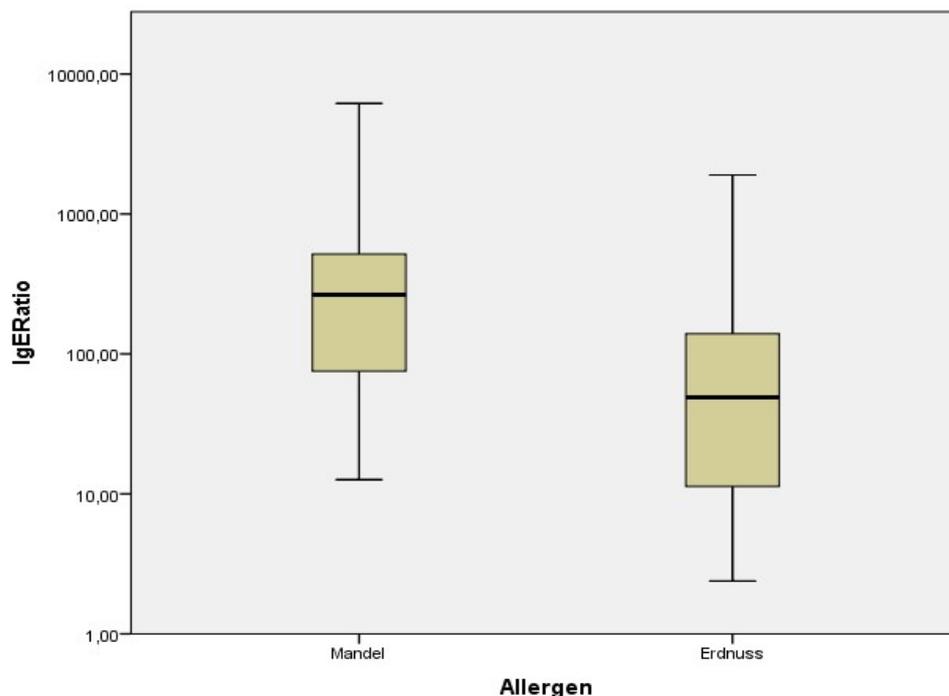


Abbildung 13: Boxplot mit Darstellung des IgE Ratio von Mandel- und Erdnuss-Provozierten, logarithmiert, erstellt mit IBM SPSS Version 23 (Armonk, NY, USA)

4 Diskussion

In den letzten Jahrzehnten ist es zu einer Zunahme der Prävalenz von NMA im Kindesalter gekommen. Hier spielen vor allem Erdnüsse und Haselnüsse eine große Rolle. Die Annahme, dass die Allergenität der Mandel trotz steigendem Konsum eher eine untergeordnete Rolle spielt, kann auch für Deutschland bestätigt werden. Die seltenen positiven oNMP in unserer Studienpopulation sprechen dafür, dass die Allergenität der Mandel kleiner als angenommen ist. Weitere Studien in diesem Feld sind allerdings erforderlich.

Stärken und Schwächen der Arbeit

Die Stärke dieser Arbeit ist der Umfang sowie die umfassenden Daten, die zu den einzelnen Fällen bestehen. Es handelt sich um eine bisher erstmalige Studie mit Mandelprovokationen unterschiedlicher deutscher Standorte. Auch wenn nicht alle deutschen kinderallergologischen Zentren an der Studie teilgenommen haben, so sind mit Berlin und Hamburg, Düsseldorf und Wangen große deutsche Standorte der Kinderallergologie vertreten.

Die Schwäche dieser Studie ist ihr retrospektives Studiendesign, weshalb einige Daten (z.B. Laborwerte) nicht für das gesamte Patientenkollektiv vorliegen. Außerdem handelt es sich nur in 18% um DBPCFC.

4.1 Nussprovokationen (Mandel, Erdnuss, Haselnuss, Walnuss)

Studienpopulation

Bei der Geschlechterverteilung überwogen zwar mit 63% Jungen, es zeigte sich hier jedoch keine Signifikanz. In vergleichbaren Studien zeigt sich ebenso eine Mehrheit von männlichen Patient:innen zwischen 51% (Peters et al., 2017) und 68% (Rancé et al., 1997). Dass Jungen häufiger als Mädchen von atopischen Erkrankungen betroffen sind, beschreibt auch der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) von 2006 (Schlaud et al., 2007). Wissenschaftler:innen vermuten, dass geschlechterspezifische Aspekte in der Pathophysiologie von NMA eine nicht zu missachtende Rolle spielen und in zukünftige Forschung von Ursachen und neuen Therapieansätzen einbezogen werden sollten (DunnGalvin et al., 2006; Pali-Schöll & Jensen-Jarolim, 2019).

Die Gruppengrößen der Provokationen mit Mandel, Haselnuss und Walnuss des Altonaer Kinderkrankenhauses im Zeitraum von 2011 bis 2018 sind vergleichbar mit Größen aus der Literatur. Dabei macht Mandel 6%, Haselnuss 35% und Walnuss 10% aus. Der Zeitraum für Erdnuss ist kürzer gewählt von 2015 bis 2018 und ist hier mit 49% deutlich unterrepräsentiert. Eine amerikanisch retrospektive Analyse oNMP mit Nüssen zeigte eine Verteilung von 86% Erdnuss, 5% Haselnuss, 5% Mandel und 4% Walnuss (Abrams & Becker, 2017), während in der europäischen EuroPrevall Studie 24% der oNMP mit Erdnuss und 25% mit Haselnuss durchgeführt wurden. Provokationszahlen von Mandel sowie Cashew, Pinienkern und Walnuss sind hier wahrscheinlich auf Grund der geringen Fallzahlen nicht im Detail aufgeführt (Grabenhenrich et al., 2020). Die unterschiedlichen Fallzahlen machen Vergleiche schwierig, zeigen aber, dass der Bedarf an Provokationen mit Erdnuss und Haselnuss den der anderen Nüsse deutlich übertrifft.

Die größte Altersgruppe der provozierten Kinder wird durch die Gruppe der Vorschulkinder im Alter von 3-6 Jahren gebildet. Sie macht etwa ein Drittel der Studienpopulation aus. Dies korreliert mit der erhöhten NMP Prävalenz in dieser Altersgruppe (2 bis 5-jährige) (Nwaru et al., 2014). Auch gilt die Empfehlung wegen Aspirationsgefahr erst nach dem Kleinkindalter mit dem Verzehr ganzer Nüsse zu beginnen (Koletzko et al., 2013). Es ist also möglich, dass viele Kinder in diesem Alter erstmals größere Mengen Nüsse verzehren und es erstmalig zu einer Reaktion kommt.

Outcome und Symptome

Erdnuss wurde zu 99% in verarbeiteter Form, also erhitzt, verabreicht, während Mandel, Haselnuss und Walnuss überwiegend roh gegeben wurden. In anderen deutschen Studien zu oNMP wurden Erdnüsse ebenso in gerösteter Form und Haselnuss roh verabreicht (Beyer et al., 2015; Blümchen et al., 2014). Dass Erdnüsse in der Form verabreicht werden, kann durch folgendes erklärt werden. Nach Deutschland importierte Erdnüsse werden aus

Konservierungsgründen bereits im Herkunftsland stark erhitzt und daher dann hier fast ausnahmslos in verarbeiteter Form verzehrt (Pollmer, 2012). Interessanterweise scheinen die hohen Temperaturen beim Trockenrösten der Erdnüsse durch Veränderung der Allergenstruktur das allergene Potential der Erdnuss zu steigern (Maleki et al., 2000; Moghaddam et al., 2014). Mandeln, Haselnüsse und Walnüsse sind roh allergener als verarbeitet. Dies hängt mit der Hitze- und Säurelabilität einiger Allergenen zusammen. Auch wenn es sich dabei überwiegend um Allergene handelt, die für mildere Reaktionen verantwortlich sind, besteht bei der rohen Form doch ein höheres Allergenpotential (Masthoff et al., 2013; Vencia et al., 2019; M. Worm et al., 2009). Mandel in Form von Marzipan wird in der Herstellung mehrmals erhitzt. Dabei wird die Mandel zum Entfernen der Haut überbrüht und anschließend geröstet ("Marzipan - Bundesverband der Deutschen Süßwarenindustrie"). Es ist also möglich, dass Marzipan selten Allergien auslöst. ONMP mit rohen Erdnüssen und gerösteten Nüssen sind Einzelfälle, denen eine spezielle klinische Fragestellung vorangegangen ist.

Die oNMP zeigten insgesamt sich über alle vier Nüsse hinweg zu 33% positiv. Andere vergleichbare Studien zeigten Positivraten von 43% (Abrams & Becker, 2017) und 26% (Hsu et al., 2021). Die Positivrate unterscheidet sich zwar von der Literatur, stimmt aber in dem Überwiegen der negativen Provokationsergebnisse überein. Warum oNMP überwiegend negativ ausfallen, lässt sich auf unterschiedlicher Ebenen erklären.

Ein Erklärungsansatz kann aus der Indikation für eine oNMP abgeleitet werden. Dabei werden Patient:innen mit einem eindeutigen Ereignis sowie einem klaren Sensibilisierungsprofil nicht in erster Linie zu einer oNMP vorgestellt. Eher unklare diagnostischen Situationen führen zu einer oNMP. Nach dem Manual zu oNMP von Niggemann et al., 2009 besteht eine Indikation für eine oNMP bei positiver Anamnese sowie beim Vorliegen einer Sensibilisierung ohne bisherigen Verzehr des Nahrungsmittel (Niggemann et al., 2009). Provokationen mit dieser Begründung machen in dieser Studie immerhin 38% aus (siehe Tabelle 2). Gleichzeitig ist die klinische Relevanz von in-vitro-Befunden teils unklar, auch wenn die Forschung auf diesem Gebiet fortschreitet und bereits für einige Nahrungsmittel, darunter Erdnuss und Haselnuss, Cutt-off Werte in der in-vitro-Diagnostik bestehen (Beyer et al., 2015; Henzgen et al., 2009). Indikation und schlechte prädiktive Aussagekraft von in-vitro Diagnostik ergeben so einen Faktor, der mit Sicherheit einen Einfluss auf die überwiegend negativen Provokationsergebnisse hat.

Ein weiteres Argument liegt in der Schwierigkeit der Diagnose einer NMA. So beschreibt eine Umfrage im Rahmen der EuroPrevall Studie, dass bei einer Prävalenz von NMA von 0,8%, die ärztlich diagnostizierte Prävalenz 8% betrug. Die Eigen- bzw. Elterneinschätzung zum Vorliegen einer NMA wurde sogar von 16% der Patient:innen angegeben (Grabenhenrich

et al., 2020). Diese Zahlen legen nahe, dass nicht nur der Laie, sondern auch Ärzt:innen häufiger von einer NMA ausgehen als sie wirklich vorliegt. Dies könnte erklären, warum oNMP häufiger negativ ausfallen als positiv.

Es ist außerdem anzunehmen, dass die hier beschriebene Auswahl der getesteten Nüsse Auswirkungen auf die Outcome-Rate hat. So ließ sich bei Provokationen mit Erdnuss eine Allergie zu 51% bestätigt und damit häufiger als die 2015 von Beyer et al. beschriebenen 43%. Auch Provokationen mit Haselnuss fielen mit 47% häufiger positiv aus als in der schon genannten Studie von Beyer et al. 2015, in der Haselnussprovokationen zu 31% ein positives Ergebnis zeigten. Walnussprovokationen waren zu 46% positiv. Verglichen mit der israelischen Studie zu Walnuss- und Pekannuss Allergien, in der oNMP mit Walnuss zu 86% eine Allergie bestätigten (Elizur et al., 2020), beträgt die hier gemessene Positivrate fast die Hälfte. Mandel fiel deutlich selten, zu 4%, positiv aus, was mit der Literatur übereinstimmt (Baker & Kattan, 2019; Virkud et al., 2019). Der Anteil der Mandelprovokationen (35%) und die deutlich kleine Zahl der positiven Provokationen beeinflussen hier das Gesamtbild der Ergebnisse.

Am häufigsten zeigte sich insgesamt eine allergische Reaktion der Haut. Sie betraf 43% aller beschriebenen Symptome. Hierbei wurde am häufigsten die Urtikaria beschrieben. Dass Hautreaktionen oft Ausdruck allergischer Symptome bei NMA sind, ist bekannt und auch in aktueller Literatur zu oNMP zu finden (Abrams & Becker, 2017; Anvari et al., 2019).

Reaktionen der unteren Atemwege, hier vor allem das Giemen, kamen bei knapp weniger als einem Fünftel aller Reaktionen vor, vor allem bei Provokationen mit Erdnuss und Haselnuss. Etwa ebenso häufig kamen Symptome des GIT vor, hier vor allem das Erbrechen. Sie traten vor allem bei Provokationen mit Mandel, Erdnuss und Walnuss auf (siehe Tabelle 6). Eine große amerikanische Studie mit einer retrospektiven Analyse von oNMP zeigte 13% respiratorische Symptome und 34% intestinale Symptome (Purinton et al., 2018). Die Kanadier Abrams und Becker 2017 beschrieben in einer vergleichbaren Studienpopulation 30% respiratorische und 18% intestinale Symptome (Abrams & Becker, 2017). In der vorliegenden Studie scheinen respiratorische Symptome häufiger und gastrointestinale Symptome seltener als in der Literatur vorzukommen.

Zu schwersten systemischen Reaktionen mit Beteiligung kardiovaskulärer Symptome kam es lediglich in 2 Fällen (1%), je einmal bei Erdnuss und Walnuss. Müdigkeit war ebenso selten und trat nur in 5 Fällen (2%) ausschließlich bei Erdnuss und Haselnuss auf. Bei Provokationen mit Erdnuss und Haselnuss sind kardiovaskuläre Symptome selten (Beyer et al., 2015; Blümchen et al., 2014). Größere europäische Studien, die oNMP unterschiedlichster Nahrungsmittel analysieren, beschreiben keine einzige kardiovaskuläre Reaktion (Calvani et al., 2012; Grabenhenrich et al., 2018).

Allgemein kann hier festgehalten werden, dass die oNMP mehrheitlich negativ ausfielen und es überwiegend zu milden Reaktionen kam. Dies steht in Einklang mit der Literatur sowie mit dem auf Sicherheit bedachtem standardisiertem Protokoll für oNMP in Deutschland (Niggemann et al., 2011).

Allergiediagnostik

Bei 60% der Getesteten war der Gesamt-IgE Wert erhöht. In vergleichbaren Studien werden keine Gesamt-IgE Werte angegeben, was mit der geringen Spezifität des Gesamt-IgE in der Diagnostik von NMA zusammenhängen kann. Ein Vergleich mit der Literatur ist hier also nicht möglich.

Bei Betrachtung der spez. IgE CAP-Klassen in der gesamten Gruppe fällt auf, dass 19% aller durchgeführten oNMP nicht sensibilisiert waren (siehe Abbildung 7). Dies ist erstmal überraschend, kann aber nachvollzogen werden. Nach der deutschen Leitlinie zum Management IgE vermittelter NMA schließt eine fehlende Sensibilisierung eine klinische relevante NMA nicht aus und sieht im Falle einer positiven Anamnese eine oNMP vor (Worm et al., 2015). Dass die Anamnese in der Indikationsstellung einer oNMP diagnostisch führend sein und auch im Falle einer fehlenden Sensibilisierung zu einer oNMP führen sollte, postulieren Grabenhenrich et al., 2017 in einer internationalen Studie zur Vereinheitlichung der Diagnostik von NMA (Grabenhenrich et al., 2017). Eine positive Anamnese mit berichteter Reaktion lag bei 43% aller durchgeführten oNMP vor. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die fehlende Sensibilisierung einer der Gründe für die Durchführung einer oNMP war. Die vorliegenden Daten bestätigen dies. So zeigten immerhin zeigten 13% der Patient:innen ohne Sensibilisierung eine positive oNMP (siehe Tabelle 8).

Die Mittelwerte des spez. IgE bei Patient:innen mit positiver oNMP liegt mit 28,10 KU/l deutlich über den 6,75 KU/l der negativ getesteten, was nicht überrascht. Allerdings zeigte alleinig eine starke Sensibilisierung der IgE CAP-Klasse 6 eine signifikante Assoziation mit einer positiven oNMP (siehe Tabelle 10). Es lässt sich diskutieren, ob eine sehr starke Sensibilisierung der IgE CAP-Klasse 6 auch ohne die Bestätigung mittels oNMP die Diagnose einer Nussallergie zulässt. In Anbetracht der Studienlage und der aktuellen Leitlinie zum Management IgE-vermittelter NMA bleibt dies eine Einzelfallentscheidung, die vom klinischen Kontext, dem Sensibilisierungsprofil sowie der Nusssorte abhängt und sich durch die vorliegen Daten nicht eindeutig beantworten lässt. Für einzelne Nüsse besteht mit der Komponentendiagnostik eine weiterführende Diagnostik, die eine solche Entscheidung erleichtern kann (Andorf et al., 2017).

Für die Erdnuss existieren mittlerweile etablierte spez.-IgE-Cut-off Werte. So zeigten Peters et al., 2013 in einer australischen Population, dass sich bei einem spez. IgE größer als 34

KU/L eine Allergie in 95% der Fälle durch eine positive oNMP bestätigen ließ (positiv prädiktiver Wert von 95%), während Beyer et al., 2015 in einer deutschen Studienpopulation bei einem spez. IgE von über 88 KU/L einen positiv prädiktiven Wert von 80% beschreiben. Der Mittelwert des spez. IgE der positiven Erdnuss-oNMP lag hier bei 29,54 KU/L und damit nicht weit unter diesem Cut-off-Wert von Peters et al., 2013 aber weit unter dem Cutt-off-Wert von Beyer et al., 2015. Der Median des spez. IgE bei positiver oNMP ist mit 5,83 KU/L deutlich niedriger als in der vergleichbaren Studie von Beyer et al., wo ein Median von 16,7 KU/L gemessen wurde (Beyer et al., 2015). Heute ist die Komponentendiagnostik weitestgehend etabliert. So konnte für das spez. IgE gegen das Erdnuss Speicherprotein Ara h 2 ein hoher prädiktiver Wert für das Vorliegen einer Allergie, sowie in diesem Fall eine Korrelation mit schweren, systemischen Reaktionen gezeigt werden (Ballmer-Weber et al., 2015; Beyer et al., 2015; Martinet et al., 2016). Auch hier zeigten 91% der Patient:innen mit Ara h 2 Sensibilisierung eine Reaktion mit positiver oNMP. Auch die im Vergleich schwereren Reaktionen in der Erdnussgruppe mit gastrointestinalen Symptomen und Atemwegsbeteiligung sowie dem einzigen Fall mit Blutdruckabfall geben Hinweise auf überwiegend primäre Allergien, wie sie im Zusammenhang mit Ara h 2 vorliegen.

In der Haselnussgruppe lag mit 85,5% der höchste Anteil an Sensibilisierten vor. Dies kann mit der hohen Sensitivität aber niedrigen Spezifität spez. Haselnuss-IgE zusammenhängen sowie mit der häufigen Kreuzreaktivität mit Bet-v-1 homologen Aeroallergenen (Matricardi et al., 2016). Es lag hier im Vergleich zu den anderen Nussgruppen der größte Anteil an stark bis sehr stark Sensibilisierten vor (64%, siehe Abbildung 7). Der Median des spez. IgE war mit 6,06 KU/L in der Gruppe der positiven oNMP deutlich niedriger als in der bereits genannten vergleichbaren deutschen Studie von Beyer et al., wo der Median 14,1 KU/L betrug (Beyer et al., 2015).

Bei Betrachtung der Allergiediagnostik in der Walnussgruppe fällt auf, dass maximal eine starke Sensibilisierung vorlag, also ausschließlich Sensibilisierungen der IgE CAP-Klasse 1 bis 3 vorkamen. Unter den Patient:innen mit Walnuss-Sensibilisierung war die Anzahl der negativen oNMP mit 29% kleiner als die positiv oNMP mit 71%. Bei Patient:innen ohne Sensibilisierung lag eine umgekehrte Verteilung vor. Auf Grund der kleinen Gruppengröße sind diese Werte nicht angemessen zu interpretieren. Zum Vergleich beschreiben Elizur et al., dass in ihrer Studie mit 76 Patient:innen mit Walnuss Sensibilisierung 80% eine klinisch relevante Allergie mit positiver oNMP zeigten (Elizur et al., 2020).

Es wurde in dieser Arbeit eine IgE Ratio berechnet. Dabei zeigte sich insgesamt eine signifikante, negative Korrelation ($p < 0,001$; $r = -0,46$) zwischen der IgE Ratio und einem positivem Provokationsergebnis. Dies bedeutet, dass bei einer niedrigen IgE Ratio häufiger eine positive oNMP vorlag. Je größer der Anteil des spez. IgE am Gesamt-IgE also war,

desto häufiger waren oNMP hier positiv. Es konnte weiter gezeigt werden, dass bei einem IgE-Ratio Wert von unter 7, also bei einem maximal siebenfach höherem Gesamt-IgE Wert, 80% der Provokationen positiv waren. Diese Werte suggerieren, dass eine Relativierung des spez. IgE mit der Hilfe des Gesamt-IgE eine prädiktive Aussage in der Diagnostik von Nahrungsmitteln haben kann. In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse, allerdings ohne einen diagnostischen Benefit gegenüber der Bestimmung des spez. IgE allein. So beschreiben Mehl et al. eine signifikante Korrelation zwischen IgE Ratio und Ergebnissen der oNMP mit Kuhmilch, Hühnerei und Weizen, konkludieren aber keine Überlegenheit der Ratio gegenüber des spez. IgE allein sowie keine ausreichende Verlässlichkeit, um auf eine oNMP zu verzichten (Mehl et al., 2005). Einschlägige Literatur zur IgE Ratio und Nussallergien lässt sich nicht finden. Das IgE Ratio zeigt zwar eine positive Korrelation mit dem Vorliegen einer Nussallergie, liefert aber keine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft. Es kann allerdings helfen, die Relativierung des spez. IgE in der klinischen Praxis zu objektivieren.

4.2 Mandelprovokationen

ONMP mit Mandel fielen mit einer Positivrate von 4% selten positiv aus. Dieses Ergebnis stellt sich in eine Linie mit der internationalen Literatur. So variieren Positivraten in unterschiedlicher Altersgruppen zwischen 0% und 6% (siehe Tabelle 16). Eine niederländische Studie mit vergleichbarer Altersgruppe (2-18 Jahre) zeigte eine Positivrate von 3% (Arends et al., 2016), während eine Studie mit 400 Mandelprovokationen aus den USA und mit einer Altersverteilung von 0 bis 25 Jahren eine Positivrate von 4% beschreibt (Baker & Kattan, 2019).

Bei Betrachtung der Schwere der positiven Reaktionen zeigte sich in einem Fall eine systemische allergische Reaktion mit Beteiligung von Atemwegen (Husten und Giemen) und Übelkeit. Nach den Kriterien zur Diagnostik einer Anaphylaxie (Sampson et al., 2006), kann in diesem einen Fall von Anaphylaxie gesprochen werden. Sonst beschränkten sich die Symptome der anderen drei positiven Fälle auf lokale, orale Reizsymptomatik und Urtikaria im Kopfbereich, ohne die Anaphylaxie Kriterien zu erfüllen. In der Literatur zeigten sich ebenfalls überwiegend milde Symptome mit seltenem Vorkommen von Anaphylaxie. Arends et al. beschreiben unter den 189 untersuchten Mandelprovokationen vor allem lokale Reizsymptome und keinen Anaphylaxie Fall. Auch in der Studie von Baker und Kattan, 2019 (USA) werden vor allem milde Symptome mit oralem Juckreiz und Symptomen der Haut beschrieben. Unter den von Virkud et al., 2019 (USA) untersuchten 602 oralen Mandelprovokationen, die auch ältere Patient:innen umfasst (Alter 1 bis 66 Jahre), kam es drei Mal, also bei 0,5%, zu einer Anaphylaxie. Die restlichen Reaktionen werden als milde beschrieben.

Die Zahl der bestätigten Mandelallergien erscheint verschwindend klein. Woher kommt also die Diskrepanz zwischen dem in der Einleitung genannten Anteil von 3% an Auslösern von Anaphylaxien im Kindesalter (Hompes et al., 2011) und dem hier beschriebenen seltenem Vorkommen einer anaphylaktischen Reaktion? Eine Erklärung könnte in der Indikation einer oNMP liegen. Diese besteht in unklaren diagnostischen Situationen. Liegt eine systemische anaphylaktische Reaktion mit klarem kausalem Zusammenhang einer Mandel ingestion sowie einer deutlichen Sensibilisierung vor, kann auf eine oNMP verzichtet werden (Niggemann et al., 2011). Das bedeutet, dass möglicherweise Kinder mit diagnostisch eindeutiger schwerer Mandelallergie hier nicht erfasst wurden.

Tabelle 14: Literaturübersicht orale Mandelprovokationen mit Mandel; oNMP=orale Nahrungsmittelprovokation

| Literatur orale Nahrungsmittelprovokation mit Mandel | | |
|--|---|---|
| Studiendesign | Sensibilisierung | Ergebnisse |
| USA (Virkud et al., 2019) - n = 590, 602 Provokationen mit Mandel - 1-66 Jahre | Spez. IgE: Median 0,89 kU/l | - 30 Reaktionen = 5% - V.a. milde Reaktionen, 3-mal Anaphylaxie (0,5%) - pos. Provo assoziiert mit hohem IgE, hohes Erdnuss-IgE und Mandelreaktion in Anamnese |
| USA (Baker & Kattan, 2019) - 400 Provokationen mit Mandel - 0-25 Jahre | Mittelwert spez. IgE: neg. Provokation: 3,08 kU/l pos. Provokation: 12,1 kU/l | - 16 Reaktionen = 4% - Signifikanter Unterschied zwischen Mittelwert spez. IgE - milde Symptome v.a. oraler Juckreiz und Hautsymptome |
| Niederlande (Arends et al., 2016) - 189 Provokationen mit Mandel - 2-18 Jahre | pos. SPT 78% | - 6 Reaktionen = 3% - Milde Reaktionen, keine Anaphylaxie - Kein Zusammenhang zwischen SPT und Outcome |
| Israel (Elizur et al., 2018) - 232 Provokationen, davon 28 mit Mandel - 3-24 Jahre | pos. SPT 59% | - 1 Reaktion = 4% |
| USA (Couch et al., 2017) - n = 109, 54 mit Mandel - Durchschnittliches Alter 10 Jahre | Spez. IgE: Median 0,35 kU/l Mittelwert: 1,18 kU/l | - 0 Reaktionen = 0 % |
| Spanien (Rodriguez et al., 2000) - 182 Provokationen, davon 18 mit Mandel - 14-62 Jahre | pos. SPT 44% pos. spez. IgE 18% | - 1 Reaktionen = 6% - Sensibilisierung und Allergie : 17% - 10% der Sensibilisierten hatten einen klinisch bestätigte Allergie |

Diese Studie zeigt, dass sich der Verdacht einer Mandelallergie in seltenen Fällen bestätigt und es noch seltener zu eine systemischen anaphylaktischen Reaktion kommt. Zudem fielen Mandelprovokationen signifikant seltener aus als oNMP mit Erdnuss ($p < 0,001$). Dies unterstreicht, vor allem unter Einbeziehung der überwiegend milden Reaktionen, dass die

Mandel auch in Deutschland über ein geringes Allergenpotential verfügt. Es zeigt außerdem, dass auch wenn es sich sowohl bei der Mandel als auch bei der Erdnuss um „Nüsse“ handelt, Allergien auf das jeweilige Nahrungsmittel deutlich voneinander zu differenzieren sind, in der Diagnostik als auch im klinischen Ausmaß.

Es stellt sich die Frage, warum Mandelsensibilisierungen häufig ohne klinisch relevante Mandelallergie vorliegen, hier in 95% der Fälle. Dafür lohnt sich ein Blick auf die Sensibilisierungsprofile in dieser Gruppe. Dabei fällt auf, dass es sich in den meisten Fällen um Co-Sensibilisierungen zu anderen Nüssen (hier erfasst wurden Erdnuss, Haselnuss, Walnuss und Cashew) handelte. So bestand bei 95% eine Co-Sensibilisierung gegen Erdnuss sowie bei 94% eine gegen Haselnuss. Bei 93% bestand mindestens eine weitere und bei 50% mehr als 3 weitere der genannten Nussensibilisierungen (siehe Tabelle 12). Eine Aussage über Monopositivität ist auf Grund des retrospektiven Formats dieser Studie nicht möglich, da nicht bei allen Patient:innen eine vollständige Allergiediagnostik vorlag. Es kann also sein, dass im Vorlauf der Provokation (und in einigen Fällen sicher auch extern) bereits weitere allergische Diagnostik gemacht wurde und zur Provokation im jeweiligen Krankenhaus entweder in der Ambulanz oder bei Aufnahme nur noch eine erneute orientierte Allergiediagnostik gemacht wurde. So bleibt eine Unsicherheit bezüglich der verbleibenden 7%, für die hier keine weitere Nussensibilisierung registriert wurde. Zumal es auch gut möglich ist, dass Sensibilisierungen auf andere Nahrungsmittel oder Aeroallergene vorlagen, die hier ebenso nicht erfasst wurden. In der Mandelgruppe lagen im Vergleich am häufigsten erhöhte Gesamt-IgE Werte vor (siehe Abbildung 5). In der Studie von Virkud et al., 2019 als auch bei Baker und Kattan, 2019 liegen zwar Daten zu weiteren Nussensibilisierungen vor, diese werden allerdings ausschließlich in ihrer Auswirkung auf das Ergebnis der Mandelprovokation analysiert. Dabei konnten Virkud et al., 2019 eine signifikante Korrelation zwischen spez. Erdnuss-IgE und einer positiven Mandelprovokation zeigen. Ein Vergleich mit den vorliegenden Daten ist also nicht möglich, außer das anzunehmen ist, dass auch in den genannten Studien Multisensibilisierungen vorlagen. Allerdings beschreiben Baker und Kattan, 2019 mindestens eine weitere Nussallergie bei 96% der Getesteten.

Der Gesamt-IgE Mittelwert war mit 687,92 KU/l (SA \pm 1003,12) in der Mandelgruppe höher als der in der Erdnussgruppe (483,77 KU/l, SA \pm 793,90). Auch das IgE Ratio zeigte sich in der Mandelgruppe höher als in der Erdnussgruppe. Gesamt-IgE und spez. IgE lagen also in der Mandelgruppe durchschnittlich weiter auseinander als in der Erdnussgruppe (siehe Abbildung 13). Die Sensibilisierungsprofile in der Mandelgruppe zeigen also insgesamt eine seltene Monopositivität mit hohem Gesamt-IgE, sowie hoher IgE Ratio.

Dass eine Hautbarrierestörung, wie sie bei AD vorliegt, zu erhöhten IgE Werten mit Multisensibilisierungsprofilen führen, ist bekannt (Sicherer & Sampson, 1999). Die AD Prävalenz in der Mandelgruppe lag bei 78% und war signifikant höher als in der Erdnussgruppe ($p < 0,001$, siehe Abbildung 12 und Kapitel 3.7). Damit ist sie sogar höher als die von Baker & Kattan beschriebenen 73% sowie den von Virkud et al. beschriebenen 65% (Baker & Kattan, 2019; Virkud et al., 2019). Für die Hypothese transkutaner Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen und einer dadurch resultierenden Sensibilisierung gibt es zunehmend Evidenz (Broeks & Brand, 2017; Graham & Eigenmann, 2020). Eine französische Studie beschreibt Sensibilisierungen auf Mandel nach Anwendung mandelhaltiger Cremes bei Kindern mit AD vor der Einführung von Mandel in die Ernährung. In der selben Studie wird von einem 5-monatigem Kind mit AD berichtet, welches nach kutaner Mandelölanwendung eine Kontaktdermatitis entwickelt (Guillet & Guillet, 2000). Dass hier bei fast einem Drittel eine Sensibilisierung, ohne je Mandel gegessen zu haben vorliegt, spricht für einen anderweitigen, wahrscheinlich transkutanen Sensibilisierungsweg.

Es ist folglich anzunehmen, dass die häufigen Mandelsensibilisierungen hier vor allem als Multisensibilisierungen im Zusammenhang mit AD vorliegen.

Weiter gibt es in der Literatur Theorien zu Kreuzreaktivitäten zwischen Mandelallergenen und Aeroallergenen. So vermutet eine niederländische Forschungsgruppe eine teilweise Kreuzreaktivität zwischen Mandelallergen und Birkenpollen (Arends et al., 2016). Dass eine Kreuzreaktivität zu anderen Allergenen der Rosaceae Familie besteht, zeigen Rodriguez et al (Rodriguez et al., 2000). Allerdings gibt es aktuell keine Studien, die eine Kreuzreaktivität zu anderen Nüssen oder zu Aeroallergenen beweisen. Die hier vorliegenden Daten zu Birkenpollen Sensibilisierungen reichen in der Quantität nicht aus, um darüber eine Aussage zu treffen. Die überwiegend milden Symptome ohne systemische Reaktion der drei von vier positiven oNMP spricht für eine sekundäre Allergie im Rahmen einer Kreuzreaktivität auf Aeroallergene, wie sie auch von Arends et al. vermutet wird (Arends et al., 2016). Vor allem bei den beiden vierjährigen Jungen, bei denen sich eine lokale Reaktion im Mundbereich zeigte, ist von einer sekundären Allergie mit OAS auszugehen. Alle hier beschriebenen Reaktionen fanden zudem bei hohen Dosen, also bei Stufe 7 oder bei der Kumulativdosis am zweiten Tag statt.

Bisher wurden mehrere Mandel-Allergengruppen mit nachweislich allergischem Potential identifiziert. Sie sind von der World Health Organisation (WHO) und der International Union of Immunological Societies (IUIS) als relevante Allergene anerkannt und dort gelistet. Vor allem Pru-du-1 als PR-10 Protein und Bet-v-1-Homolog und Pru-du-6, auch Amandin genannt und als Speicherprotein Verursacher schwerer allergischer Reaktionen, scheinen

interessante Ansätze für weitere Diagnostik zu sein (Mandalari & Mackie, 2018). Eine aktuelle Studie von 2021 konnte erstmals in einem Fall-Kontroll-Setting mit Seren von 18 Mandelallergikern die hohe Spezifität von Pru-du-6 IgE von 78% in der Diagnostik von Mandelallergien beschreiben. Das spez. IgE zeigt in dieser Studie eine Spezifität von nur 33% (Kabasser et al., 2021). Es empfiehlt sich, weitere Studien zur serologischen Diagnostik mit Mandel durchzuführen, um eventuell weitere Proteine für die Komponentendiagnostik zu identifizieren und um Anaphylaxien von Kreuzreaktivitäten zu unterscheiden.

Ob stationäre Provokationen mit Mandel weiterhin mit gleicher Indikation wie bei anderen Nahrungsmitteln durchgeführt werden sollten, ist nicht eindeutig zu beantworten, da anaphylaktische Reaktionen zwar selten sind aber dennoch vorkommen. Dies zeigt der Fall des 5-jährigen Mädchens, welches bei Stufe 7 eine allergische Reaktion mit Beteiligung von Atemwegen und GIT zeigte. Ebenso berichtet die Literatur über seltene, aber doch existierende Fälle von Anaphylaxie auf Mandel (Hompeš et al., 2011; Virkud et al., 2019). Zudem können weder diese Arbeit noch die in der Literatur beschriebenen Studien einen prädiktiven Faktor für eine positive oNMP definieren. Virkud et al. beschreiben zwar eine Assoziation von hohem spez. IgE, großem Durchmesser beim Pricktest sowie hohem Erdnuss-IgE und einer positiven Anamnese auf ein Ereignis mit Mandel mit einer positiven oNMP (Virkud et al., 2019). Baker und Kattan zeigen außerdem ein signifikant höheres spez. IgE in der Gruppe der positiv getesteten (Baker & Kattan, 2019). Allerdings bleiben diese Parameter vage und reichen für die eindeutige Entscheidung zur Diagnose einer Mandelallergie nicht aus. Zudem konnten Arends et al. keinen Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und Outcome vorweisen (Arends et al., 2016). Couch et al. postulieren in ihrer Studie zu Nussallergien, Mandel direkt und ohne Allergiediagnostik in die Ernährung bei Kindern mit Erdnussallergie einzuführen (Couch et al., 2017). Virkud et al. schlagen ein verändertes Provokationsprotokoll vor, welches einen geringeren Versorgungsschlüssel durch Pflegepersonal während der Testung oder gar eine oNMP zu Hause beinhaltet. Im Hinblick auf die hohen Schwellenwerte (Stufe 6 und Kumulativdosis), bei den es zu einer Mandelreaktion kam, scheint es eine Option, die oNMP direkt mit Stufe 7 zu beginnen und am Folgetag die Kumulativdosis zu verabreichen (Virkud et al., 2019). Ebenso könnte die Gabe einer Kumulativdosis im ambulanten Setting eine Möglichkeit darstellen, um die Dauer einer Hospitalisierung ohne Verlust von Sicherheit für Patient:innen zu verkürzen. Es scheint allenfalls sinnvoll weiterführende Studien durchzuführen, um ein etwaiges, verändertes Testprotokoll zu etablieren.

4.3 Fazit

Nussprovokationen

ONMP mit den Nüssen Mandel, Erdnuss, Haselnuss und Walnuss fielen mehrheitlich negativ aus und es kam überwiegend zu milden Reaktionen. Die Sicherheit für Patient:innen war gewährleistet.

Eine Sensibilisierung der IgE CAP-Klasse 6 zeigte als einziger Parameter eine Assoziation zu einer positiven oNMP. In Anbetracht der Studienlage und der aktuellen Leitlinie zum Management IgE-vermittelter NMA, bleibt eine Einzelfallentscheidung, ob trotz einer IgE CAP-Klasse 6 Sensibilisierung eine oNMP indiziert ist.

Die Berechnung der IgE Ratio liefert keine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft, kann aber dabei helfen die Relativierung des spez. IgE in der klinischen Praxis zu objektivieren.

Der Begriff „Nuss“ beinhaltet hier mit der Mandel, der Erdnuss, der Haselnuss und der Walnuss eine inhomogene Gruppe, die sich in ihrer klinischen Ausprägung als auch in der Diagnostik unterscheidet. Detailliertes Wissen dieser Unterschiede sowie der sich entwickelnden Forschung ist nötig, um eine gute klinische Einschätzung der einzelnen Nussallergien zu haben und eine angemessene Diagnostik durchzuführen.

Mandelprovokationen

Diese Studie zeigt, dass sich der Verdacht einer Mandelallergie in seltenen Fällen bestätigt. Unter Einbeziehung der überwiegend milden Reaktionen, konnte gezeigt werden, dass die Mandel auch in Deutschland über ein geringes Allergenpotential verfügt.

Die überwiegend milden Symptome sprechen für eine sekundäre Allergie im Rahmen einer Kreuzreaktivität auf Aeroallergene. Es empfiehlt sich weitere Studien zur serologischen Diagnostik mit Mandel durchzuführen, um Komponentendiagnostik zur Unterscheidung von primärer und sekundärer Allergie mit Kreuzreaktion zu identifizieren.

Mandelsensibilisierungen traten fast ausschließlich als Multisensibilisierung mit hohem Gesamt-IgE auf. Im Zusammenhang mit der hohen AD-Prävalenz in dieser Gruppe kann von falsch positiven Sensibilisierungen in Rahmen einer transkutanen Sensibilisierung ausgegangen werden.

Ob stationäre Provokationen mit Mandel weiterhin mit gleicher Indikation wie bei anderen Nahrungsmitteln durchgeführt werden sollten, ist nicht eindeutig zu beantworten, da anaphylaktische Reaktionen zwar selten sind aber dennoch vorzukommen scheinen. Allenfalls scheint es sinnvoll, weiterführende Studien zu alternativen oralen Testformen mit

Mandel durchzuführen, beispielsweise die Gabe einer Kumulativdosis im ambulanten Setting.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Orale Nahrungsmittelprovokationen (oNMP) stellen den Goldstandard in der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter dar. Während sich die diagnostische Herangehensweise der Allergien gegen Mandel, Erdnuss, Haselnuss und Walnuss ähnelt, scheinen deutliche Unterschiede in der klinischen Manifestation dieser Nussallergien zu bestehen. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des allergischen Potentials der Mandel in Deutschland.

Methode: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse multizentrischer Daten zur oNMP mit Mandel, Erdnuss, Haselnuss und Walnuss in Deutschland zwischen 2011 und 2018. Dabei wurden 111 oNMP Mandel (13 aus Hamburg, 75 aus Berlin, 19 aus Wangen, 3 aus Düsseldorf) sowie 107 Erdnussprovokationen, 77 Haselnussprovokationen und 22 Walnussprovokationen aus Hamburg untersucht.

Ergebnisse: ONMP aller Nüsse fielen zu 67% negativ aus. Patient:innen mit positiven oNMP hatten überwiegend milde Reaktionen. Alleinig eine Sensibilisierung der IgE CAP-Klasse 6 zeigte eine signifikante Assoziation mit einem positiven Testergebnis. Des Weiteren fand sich eine signifikante, negative Korrelation ($p < 0,001$; $r = -0,46$) zwischen der IgE Ratio und positiver oNMP. Die Provokationen mit Mandel waren in 4 % positiv. Im Vergleich zu Erdnuss ergab sich hier eine Signifikanz mit $p < 0,001$. In einem Fall wurde eine milde anaphylaktische Reaktion auf Mandel beschrieben, sonst beschränkten sich die Symptome auf lokale Reizsymptomatik. Es zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz von AD in der Mandelgruppe als in der Erdnussgruppe ($p < 0,001$). Es lagen überwiegend Multisensibilisierungen vor. Für die Berechnung eines prädiktiven Wertes des spez. IgE für Mandel reichte die Menge positiver Provokationsergebnisse mit Mandel nicht aus.

Fazit: Es bestanden deutliche Unterschiede in den oNMP der einzelnen Nussgruppen. Die Kenntnis der Unterschiede dieser inhomogenen Gruppe ist nötig, um eine angemessene Diagnostik durchzuführen.

Die wenigen positiven Mandelprovokationen deuten darauf hin, dass echte Mandelallergien in Deutschland selten vorkommen. Die überwiegend milde Symptomatik lässt eher ein orales Allergiesyndrom im Rahmen einer Kreuzallergie vermuten. Die seltene Monopositivität in Kombination mit der hohen AD-Prävalenz lässt auf falsch positive Sensibilisierungen in Folge von transkutaner Sensibilisierung schließen. Ob oNMP mit Mandel weiterhin mit gleicher Indikation durchgeführt werden sollten, ist nicht eindeutig zu beantworten. Allenfalls scheinen weiterführende Studien zu alternativen oralen Testformen, beispielsweise die Gabe einer Kumulativdosis im ambulanten Setting, sowie zu weiterer serologischer Diagnostik sinnvoll.

Abstract

Background: Oral food challenges are the gold standard in the diagnostic of food allergies in children. While the diagnostic approaches for allergies against almond, peanut, hazelnut and walnut are similar, there seems to be considerable differences in clinical manifestation. The aim of this work is to investigate the allergic potential of almond in Germany.

Method: This retrospective multicentric study analyses oral food challenges with almond, peanut, hazelnut and walnut from 2011 to 2018. Under study were 111 challenges with almond (13 from Hamburg, 75 from Berlin, 19 from Wangen, 3 from Düsseldorf) as well as 75 challenges with peanut, 77 challenges with hazelnut and 22 challenges with walnut.

Results: Oral food challenges of all nuts were mostly negative (67%). Patients with positive provocations had mainly mild reactions. Only sensitisations of IgE CAP class 6 showed significant associations with a positive challenge. Further, there was a significant, negative correlation ($p < 0,001$; $r = -0,46$) between IgE ratio and positive oral food challenge.

Oral food challenges with almond were positive in 4%. The difference to peanut was significant with $p < 0,001$. In one case, a mild anaphylactic reaction was described, otherwise symptoms were limited to local irritations. There was a significantly higher prevalence of atopic dermatitis in the almond group than in the peanut group ($p < 0,001$). Patients showed mainly multiple sensitisations to other nuts. There were not enough positive almond challenges to calculate a predictive value for specific IgE.

Conclusion: The different nut groups showed significant differences in oral food challenges and their outcomes. Knowledge of these differences is important for an appropriate diagnosis.

The few positive oral food challenges with almond suggest that genuine almond allergies are rare in Germany. The predominance of mild symptoms presumes rather an oral allergy syndrome in association with a cross allergy. Rare single positivity in combination with high prevalence of atopic dermatitis in the almond group indicates wrong positivity after transcutaneous sensitisation. The question, whether the indication for future food challenges with almond should remain the same, cannot be answered clearly. Associated studies on alternative oral testing, such as the administration of the cumulated dose in outpatient settings and further serologic tests, are recommended.

6 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| AD | atopische Dermatitis |
| AKK | Altonaer Kinderkrankenhaus |
| DBPCFC | doppel-blinde, placebo-kontrollierte, orale Nahrungsmittelprovokation, engl. double-blind placebo controlled orale food challenge |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren |
| IgE | Immunglobulin E |
| IUIS | International Union of Immunological Societies |
| LJ | Lebensjahr |
| NMA | Nahrungsmittelallergie |
| OAS | Orales Allergiesyndrom |
| oNMP | orale Nahrungsmittelprovokation |
| SCORAD | Scoring Atopic Dermatitis |
| spez. IgE | spezifisches Immunglobulin E |
| WHO | World Health Organisation |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

7 Literaturverzeichnis

- Abrams E.M. & Becker A.B. (2017). Oral food challenge outcomes in a pediatric tertiary care center. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 13(1), 1–5.
- Ahrens S. (2021). Export- und Importmenge von Mandeln in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2020. [Online im Internet]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/656213/umfrage/export-und-importmenge-mandeln/>. [Stand: 17.01.2020].
- Allen K. J., Hill D.J., Heine R.G. (2006). Food allergy in childhood. *MJA Pract Essentials - Allergy*, 185(7), 394–400.
- Andorf S., Borres M., Block W., Tupa D., Bollyky J., Sampath V., Elizur E., Lidholm J., Jones J.E., Galli S.J., Chinthrajah S., Nadeau K. (2017). Association of clinical reactivity with sensitization to allergen components in multi-food allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 47(3), 549–562.
- Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W., Caraballo L., Villa E., Ebisawa M., Passalacqua G., Savi E., Ebo D., Gómez R.M., Sánchez O.L., Oppenheimer J.J., Jensen-Jarolim E., Fischer D.A., Haahtela T., Antila M., Bousquet J.J., Cardona V., Chiang W.C., Demoly P.M., DuBuske L.M., Puga M.F., van Wijk R.G., González Díaz S.N., Gonzalez-Estrada A., Jares E., Kalpaklioglu A.F., Tanno L.K., Kowalski M.L., Ledford D.K., Monge Ortega O.P., Morais Almeida M., Pfaar O., Poulsen L.K., Pawankar R., Renz H.E., Romano A.G., Rosário Filh N.A., Rosenwasser L., Sánchez Borges M.A., Scala E., Senna G.E., Sisul J.C., Tang M.L.K, Thong B.Y.H., Valenta R., Wood R.A., Zuberbier T. (2020). IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*, 13(2).
- Anvari S., Miller J., Yeh C., Davis C. M. (2019). IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* (57), 244–260.
- Arends N.J.T., Edelbroek N., De Groot H., Emons J.A.M., Brand H.K.A., Verhoeven D., van Veen L.N., de Jong N.W. (2016). Almond allergy in a cohort of Dutch atopic children: results from 189 oral food challenges with almond. *Abstracts from the Food Allergy and Anaphylaxis Meeting 2016, 4th Food an Anaphylaxie Meeting* (Vol. 7).
- Baker M.G. & Kattan J. D. (2019). Review of 400 consecutive oral food challenges to almond. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 122(2), 189–192.

- Ballmer-Weber B. K., Lidholm J., Fernández-Rivas M., Seneviratne S., Hanschmann K.M., Vogel L., Bures P., Fritsche P., Summers C., Knulst A.C., Le T.-M., Reig I., Papadopoulos N.G., Sinaniotis A., Belohlavkova S., Popov T., Kralimarkova T., de Blay F., Purohit A., Clausen M., Jedrzejczak-Czechowcz M., Kowalski M.L., Asero R., Dubakiene R., Barreales L., Clare Mills E.N., van Ree R., Vieths S. (2015). IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: Perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy*, 70(4), 391–407.
- Beyer K., Grabenhenrich L., Härtl M., Beder A., Kalb B., Ziegert M., Finger A., Harandi N., Schlags R., Gappa M., Puzzo L., Röblitz H., Millner-Uhlemann M., Büsing S., Ott H., Lange L., Niggemann B. (2015). Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy*, 70(1), 90–98.
- Beyer K. & Niggemann B. (2016). Nahrungsmittelallergien im Kindesalter. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 59(6), 732–736.
- Blümchen K., Beder A., Beschorner J., Ahrens F., Gruebl A., Hamelmann E., Hansen G., Heinzmann A., Nemat K., Niggemann B., Wahn U., Beyer K. (2014). Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 134(2), 390-398.e4.
- Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J. (2011). Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Am Diet Assoc*, 111(1), 17–27.
- Broeks S.A. & Brand P. L.P. (2017). Atopic dermatitis is associated with a fivefold increased risk of polysensitisation in children. *Acta Paediatr*, 106, 485–488.
- Calvani M., Berti I., Fiocchi A., Galli E., Giorgio V., Martelli A., Sopo S.M., Panetta V. (2012). Oral food challenge: Safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol*, 23(8), 754–760.
- Clark A.T. & Ewan P.W. (2003). Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy*, 33(8), 1041–1045.
- Couch C., Franxman T., Greenhawt M. (2017). Characteristics of tree nut challenges in tree nut allergic and tree nut sensitized individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 118(5), 591-596.e3.
- duden.de. [Online im Internet]. URL: <https://www.duden.de/rechtschreibung/Nuss>. [Stand: 16.05.2020, 13:47].

- DunnGalvin A., Hourihane J.O.B., Frewer L., Knibb R.C., Oude Elberink J.N.G., Klinge I. (2006). Incorporating a gender dimension in food allergy research: A review. *Allergy*, 61(11), 1336–1343.
- Elizur A., Appel M.Y., Nachshon L., Levy M.B., Epstein-Rigbi N., Golobov K., Goldberg M.R. (2018). NUT Co Reactivity - ACquiring Knowledge for Elimination Recommendations (NUT CRACKER) study. *Allergy*, 73(3), 593–601.
- Elizur A., Appel M.Y., Nachshon L., Levy M.B., Epstein-Rigbi N., Pontoppidan B., Lidholm J., Goldberg M.R. (2020). Clinical and Molecular Characterization of Walnut and Pecan Allergy (NUT CRACKER Study). *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8(1), 157-165.
- Field A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS - Third Edition*. SAGE Publications, London.
- Finkelman F.D. (2007). Anaphylaxis: Lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol*, 120(3), 506–515.
- Grabenhenrich L.B., Reich A., Bellach J., Trendelenburg V., Sprickelman A.B., Roberts G., Grimshaw K.E.C., Sigurdardottir S, Kowalski M.L., Papadopoulos N.G. (2017). A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research. *Allergy*, 72(3), 453–461.
- Grabenhenrich L. B., Reich A., McBride D., Sprickelman A., Roberts G., Grimshaw K.E.C., Fiocchi A.G., Saxoni-Papageorgiou P., Papadopoulos N.G., Fiandor A., Quirce S., Kowalski M.L., Sigurdardottir S.T., Dubakiene R., Hourihane J.O.B., Rosenfeld L., Niggemann B., Keil T., Beyer K. (2018). Physician’s appraisal vs documented signs and symptoms in the interpretation of food challenge tests: The EuroPrevall birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*, 29(1), 58–65.
- Grabenhenrich L., Trendelenburg V., Bellach J., Yürek S., Reich A., Fiandor A., Rivero D., Sigurdardottir S., Clausen M., Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Sprickelman A.B., Dontje B., Roberts G., Grimshaw K., Kowalski M.L., Kurowski M., Dubakiene R., Rudzeviciene O., Fernández-Rivas M., Couch P., Versteeg S.A., van Ree R., Mill, C., Keil T., Beyer K. (2020). Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries - The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*, (September 2019), 1–15.
- Graham F. & Eigenmann P.A. (2020). Atopic dermatitis and its relation to food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 20, 305–310.

- Guillet G. & Guillet M. (2000). Percutaneous sensitization to almond oil in infancy and study of ointments in 27 children with food allergy. *Allerg Immunol (Paris)*, 32(8), 309–311.
- Henzgen M., Huttegger I., Jappe U., Jäger L., Lepp U., Niggemann B. (2009). In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. *Allergo J*, 18, 132–146.
- Hompes S., Köhli A., Nemat K., Scherer K., Lange L., Rueff F., Rietschel E., Reese T., Szepfalusi Z., Schwerk N., Beyer K., Hawranek T., Niggemann B., Worm M. (2011). Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents - data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*, 22(6), 568–574.
- Hsu C., Yong M., Pozin J., Makhija M., Singh A. M. (2021). Clinical predictors and outcomes of oral food challenges illustrate differences among individual tree nuts. *J Allergy Clin Immunol*, 147(2), AB86.
- Kabasser S., Hafner C., Chinthrajah S., Sindher S.B., Kumar D., Kost L.E., Long A.J., Nadeau K.C., Breiteneder H. Bublin M., (2021). Identification of Pru du 6 as a potential marker allergen for almond allergy. *Allergy*, 76, 1463–1472.
- Kalesnikoff J. & Galli S. J. (2010). Anaphylaxis: Mechanisms of mast cell activation. *Chem Immunol Allergy*, 95, 45–66.
- Kelava N., Lugović-Mihić L., Duvančić T., Romić R., Šitum M. (2014). Oral allergy syndrome - the need of a multidisciplinary approach. *Acta Clin Croat*, 53(2), 210–219.
- Koletzko B., Armbruster M., Bauer C.P., Bös K., Cierpka M., Cremer M., Dieminger B., Flothkötter M., Graf C., Heindl I., Hellmers C., Kersting M., Krawinkel M., Plöger A., Przyrembel H., Reichert-Garschhammer E., Schäfer T., Wahn U., Vetter K., Wabitsch M., Weißenborn A., Wiegand S. (2013). Ernährung und Bewegung im Kleinkindalter: Handlungsempfehlungen des Netzwerks "gesund ins Leben - Netzwerk Junge Familie." *Monatsschrift Für Kinderheilkunde*, 161(12), 1187–1200.
- Lange L. (2014). Nahrungsmittelallergie. In: *Kinderallergologie in Klinik und Praxis*. Ott H., Kopp M.V., Lange L. Springer Berlin Heidelberg, 227-250
- Larson D. (2020) Top-Mandel Konsumierende Länder. [Online im Internet]. URL: <https://www.ripleybelieves.com/top-almond-consuming-countries-5313>. [Stand: 20.11.2021, 16:15].

- Löttrich I., Beyer K., Schuster A. (2019). Die wichtigsten Nahrungsmittel, die Allergien auslösen können. *Pädiatr Allergologie Klin Praxis, Sonderheft*, 16–20.
- Maleki S.J., Chung S.Y., Champagne E.T., Raufman J.P. (2000). The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol*, 106(4), 763–768.
- Mandalari G. & Mackie A. R. (2018). Almond allergy: An overview on prevalence, thresholds, regulations and allergen detection. *Nutrients*, 10(11), 5–7.
- Martinet J., Couderc L., Renosi F., Bobée V., Marguet C., Boyer O. (2016). 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*, 169(4), 216–222.
- Marzipan - Bundesverband der Deutschen Süßwarenindustrie. [Online im Internet]. URL: <https://www.bdsi.de/warenkunde/bonbons-und-zuckerwaren/marzipan/>. [Stand: 12.01.2022, 21:03].
- Masthoff L.J., Hoff R., Verhoeckx K.C.M., Van Os-Medendorp H., Michelsen-Huisman A., Baumert J.L., Pasmans S.G., Meijer Y., Knulst A.C. (2013). A systematic review of the effect of thermal processing on the allergenicity of tree nuts. *Allergy*, 68(8), 983–993.
- Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S., Aalberse R.C., Agache I., Asero R., Ballmer-Weber B., Barber D., Beyer K., Biedermann T., Bilò M.B., Blank S., Bohle B., Bosshard P.P., Breiteneder H., Brough H.A., Caraballo L., Caubet J.C., Cramer R., Davies J.M., Douladiris N., Ebisawa M., Elgenmann P. A., Fernandez-Rivas M., Ferreira F., Gadermaier G., Glatz M., Hamilton R.G., Hawranek T., Hellings P., Hoffmann-Sommergruber K., Jakob T., Jappe U., Jutel M., Kamath S.D., Knol E.F., Korosec P., Kuehn A., Lack G., Lopata A.L., Mäkelä M., Morisset M., Niederberger V., Nowak-Węgrzyn A.H., Papadopoulos N.G., Pastorello E.A., Pauli G., Platts-Mills T., Posa D., Poulsen L.K., Raulf M., Sastre J., Scala E., Schmid J.M., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., van Ree R., Vieths S., Weber R., Wickman M., Muraro A., Ollert M. (2016). EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*, 27, 1–250.
- May C.D. (1976). Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*, 58(4), 500–515.

- McWilliam V., Koplin J., Lodge C., Tang M., Dharmage S., Allen K., Allen K. (2015). The Prevalence of Tree Nut Allergy : A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*, 54(15), 1-13
- Mehl A., Verstege A., Staden U., Kulig M., Nocon M., Beyer K., Niggemann B. (2005). Utility of the ratio of food-specific IgE / total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy*, 60, 1034–1039.
- Midun E., Radulovic S., Brough H., Caubet J. (2021). Recent advances in the management of nut allergy. *World Allergy Organ J*, 14(1), 100491.
- Moghaddam A.E., Hillson W.R., Noti M., Gartlan K.H., Johnson S., Thomas B., Artis D., Sattentau Q.J. (2014). Dry roasting enhances peanut-induced allergic sensitization across mucosal and cutaneous routes in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 134(6), 1453–1456.
- Niggemann B., Ahrens F., Beyer K., Eberle P., Eigenmann P., Friedrichs F., Grübl A., Huttegger I., Lange L. (2009). Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter. *Pädiatr Allergologie*, 12, 1–8.
- Niggemann B., Beyer K., Erdmann S., Fuchs T., Kleine-Tebbe J., Lepp U., Raithel M., Reese I., Saloga J., Schäfer C., Szépfalusi Z., Vieths S., Zuberbier T., Werfel T., Worm M. (2011). Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie. *Allergo J*, 20(5), 149–160.
- Nwaru B. I., Hickstein L., Panesar S.S., Muraro A., Werfel T., Cardona V., Dubois A.E.J., Halken S., Hoffmann-Sommergruber K., Poulsen L.K., Roberts G., Van Ree R., Vlieg-Boerstra B.J., Sheikh A. (2014). The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(1), 62–75.
- Pali-Schöll I. & Jensen-Jarolim E. (2019). Gender aspects in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 19(3), 249–255.
- Peters R. L., Koplin J.J., Gurrin L. C., Dharmage S.C., Wake M., Ponsonby A.L., Tang M.L.K., Lowe A.J., Matheson M., Dwyer T., Allen K.J. (2017). The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 140(1), 145-153.e8.

- Pollmer U. (2012). Gefahr durch Schimmelpilze - Warum man Erdnüsse nicht roh essen kann. [Online im Internet]. URL: https://www.deutschlandfunkkultur.de/gefahr-durch-schimmelpilze.993.de.html?dram:article_id=154607. [Stand. 07.10.2020, 17:11].
- Purington N., Chinthrajah R.S., Long A., Sindher S., Andorf S., O’Laughlin K., Woch M.A., Scheiber A, Assa'Ad A., Pongracic J., Spergel J.M., Tam J., Tilles S., Wang J., Galli S.J., Desai M., Nadeau K.C. (2018). Eliciting dose and safety outcomes from a large dataset of standardized multiple food challenges. *Front Immunol*, 9(SEP), 1–11.
- Rancé F., Juchet A., Brémont F., Dutau G. (1997). Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE and food challenges. *Allergy*, 52, 1031–1035.
- Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., Sampson, H.A., Lack G., Beyer K., Oettgen H.C. (2018). Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 1–20.
- Rodriguez J., Crespo J.F., Lopez-Rubio A., de la Cruz-Bertolo J., Ferrando-Vivas P., Vives, R., Daroca P. (2000). Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol*, 106, 183–189.
- Roehr C.C., Edenharter G., Reimann S., Ehlers I., Worm M., Zuberbier T., Niggemann B. (2004). Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy*, 34, 1534–1541.
- Röhl D.V., Brandstetter S., Siziba L.P., Rothenbacher D., Gaertner V.D., Harner S., Köninger A., Apfelbacher C., Melter M., Genuneit J., Kabesch M. (2022). Food allergy in infants assessed in two German birth cohorts 10 years after the EuroPrevall Study. *Pediatr Allergy Immunol*, 33(1), 1–9.
- Rona R.J., Keil T., Summers C., Gislason D., Zuidmeer L., Sodergren E., Sigurdardottir S.T., Lindner T., Goldhahn K., Dahlstrom J., McBride D., Madsen C. (2007). The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 120(3), 638–646.
- Sampson H.A. & Ho D.G. (1997). Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*, 100, 444–451.
- Sampson H.A. (2001). Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 891–896.

- Sampson H.A., Van Wijk R.G., Bindslev-Jensen C., Sicherer S., Teuber S.S., Wesley Burks W., Dubois. A.E.J., Beyer K., Eigenmann P.A., Spergel J.M., Werfel T., Chinchilli, V. M. (2012). Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*, 130(6), 1260–1274.
- Sampson Hugh A., Muñoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F., Bock S.A., Branum A., Brown S.G.A., Camargo C.A., Cydulka R., Galli S.J., Gidudu J., Gruchalla R.S., Harlor A.D., Hepner D.L., Lewis L.M., Lieberman P.L., Metcalfe D.D., O'Connor R., Muraro A., Rudman A., Schmitt C., Scherrer D., Simons F.E.R., Thomas S., Decker W. (2006). Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*, 117(2), 391–397.
- Schlaud M., Atzpodien K., Thierfelder W. (2007). Allergische Erkrankungen: Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 701–710.
- Selby A., Munro A., Grimshaw K.E., Cornelius V., Keil T., Grabenhenrich L., Clausen M., Dubakiene R. Fiocchi A., Kowalski M.L., Papadopoulos N.G., Reche M., Sigurdardottir S.T., Sprickelman A.B., Xepapadaki P., Mills E.N.C., Beyer K., Roberts, G. (2018). Prevalence estimates and risk factors for early childhood wheeze across Europe : the EuroPrevall birth cohort. *Thorax*, 73(11), 1049–1061.
- Sicherer, S.H. & Sampson, H.A. (1999). Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*, 104(3 SUPPL.), 114–122.
- Sicherer S.H. & Sampson H. A. (2014). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 133(2), 291-307.e5.
- Striegel A.K., Fischer P.J., Laub O., Nemat, K. (2019). Sekundäre Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Jugendlichen. *Kinderallergologie Klin Praxis, Sonderheft*, 10–15.
- Vencia W., Minale P., Migone L., Lazzara F., Vito G., Ferrari A., Razzuoli E. (2019). Effects of thermal treatment on walnut detection and allergenicity. *J Sci Food Agri*, 99(5), 2636–2640.

- Virkud Y.V, Chen Y., Stieb E.S., Alejos A.R. (2019). Analysis of Oral Food Challenge Outcomes in IgE-Mediated Food Allergies to Almond in a Large Cohort. *The J Allergy Clin Immunol Pract.*
- Worm M., Hompes S., Fiedler E.M., Illner A.K., Zuberbier T., Vieths S. (2009). Impact of native, heat-processed and encapsulated hazelnuts on the allergic response in hazelnut-allergic patients. *Clin Exp Allergy*, 39(1), 159–166.
- Worm M., Reese I., Ballmer-Weber B., Beyer K., Bischoff S.C., Classen M., Fischer P.J., Fuchs T., Huttegger I., Jappe U., Klimek L., Koletzko B., Lange L., Lepp U., Mahler V., Nast A., Niggemann B., Rabe U., Raithel M., Saloga J., Schäfer C., Schnadt S., Schreiber J., Szepfalusi Z., Treudler R., Wagenmann M., Waltz B., Werfel T., Zuberbier T., Kleine-Tebbe, J. (2015). Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo J International*, 24, 256–293.
- Worm M., Eckermann O., Dölle S., Aberer W., Beyer K., Hawranek T., Hompes S., Koehli A., Mahler V., Nemat K., Niggemann B., Pföhler C., Rabe U., Reissig A., Rietschel E., Scherer K., Treudler R., Ruëff, F. (2014). Triggers and treatment of anaphylaxis: An analysis of 4000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*, 111(21), 367–375.
- www.gpau.de. [Online im Internet]. URL: <https://www.gpau.de/die-gesellschaft/wissenschaftliche-arbeitsgruppen/>. [Stand: 08.01.2020, 09:16].
- Zijlstra W.T., Flinterman A.E., Soeters L., Knulst A.C., Sinnema G., L'Hoir M., Pasmans, S.G. (2010). Parental anxiety before and after food challenges in children with suspected peanut and hazelnut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(7), 439–445.
- Zuberbier T., Edenharter G., Worm M., Ehlers I., Reimann S., Hantke T., Roehr C.C., Bergmann K.E., Niggemann B. (2004). Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy*, 59, 338–345.

8 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Reinshagen für die Möglichkeit, diese Dissertation zu erarbeiten.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stock, der diese Arbeit erst möglich gemacht hat und mich für die Kinderallergologie begeistern konnte.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Ahrens, der mich bei der Bearbeitung stets durch inhaltlichen Diskussionen, zielführenden Ratschläge und seine anhaltende Motivation begleitet und unterstützt hat.

Ich bedanke mich außerdem zutiefst bei Valerie Andrees für die Hilfe bei der statistischen Analyse und die seelische Unterstützung.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie Eva und Stephan Schultz, für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

Mein Dank gilt außerdem Brendan Kupiec, Ricarda Horas, Jule Lamp und Luisa Horn für die emotionale Unterstützung.

9 Lebenslauf

Schulbildung

| | |
|-------------|---|
| 2001 - 2010 | Charlotte-Paulsen-Gymnasium in Hamburg Abiturnote: 1,5 |
| 2007 - 2008 | Rangitoto College in Auckland, Neuseeland |
| 1997 - 2001 | Grundschule Bovestraße in Hamburg |

Berufsausbildung

| | |
|-------------------|--|
| 11/2011 – 03/2012 | Ausbildung zu Rettungssanitäterin Arbeiter-Samariter-Bund Hamburg |
|-------------------|--|

Studium

| | |
|-------------------|--|
| 10/2012 – 11/2019 | Medizin (iMED) an der Universität Hamburg |
| 28/11/2019 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Abschlussnote: 2 |
| 20/02/2015 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Abschlussnote: 2 |
| 12/04/2012 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Abschlussnote: 2 |

Weiterbildung als Assistenzärztin im Fach Allgemeinmedizin

| | |
|-------------------|---|
| 03/2020 – 09/2020 | Kinderarztpraxis Dr. Stephan Schultz, Hamburg |
| Seit 11/2020 | Assistenzärztin in Brest, Frankreich |

10 Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: