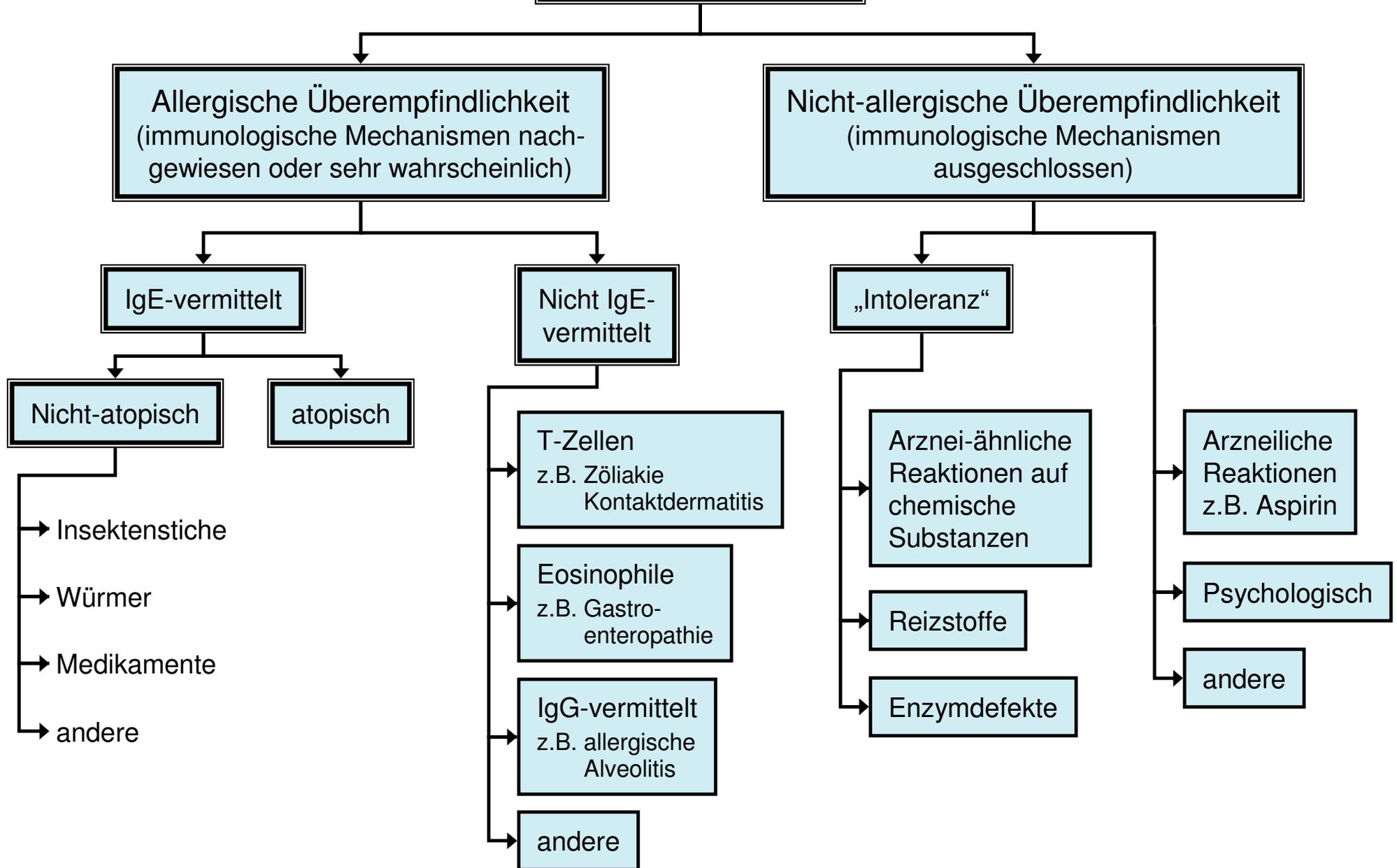


Allergische und nicht- allergische Lebensmittel- unverträglichkeiten

Hildegard Przyrembel, BfR Berlin

Überempfindlichkeit Hypersensitivität



Überempfindlichkeit/Hypersensitivität

Objektive, reproduzierbare Symptome oder Zeichen durch Exposition gegenüber einem definierten Stimulus, der von Gesunden toleriert wird, bei prädisponierten Patienten.

Allergie

Durch immunologische Mechanismen hervorgerufene Überempfindlichkeitsreaktionen; Antikörper- oder Zell-vermittelt.

Atopie

Individuell und/oder familiär bedingte Tendenz, sich zu sensibilisieren und schon auf geringe Dosen von Allergenen IgE-Antikörper zu produzieren, d.h. bei Dosen, die sonst keine anhaltende IgE-Antwort hervorrufen. Atopie ist die klinische Manifestation einer hohen IgE-Antikörper-Antwort.

Allergische Dermatitis

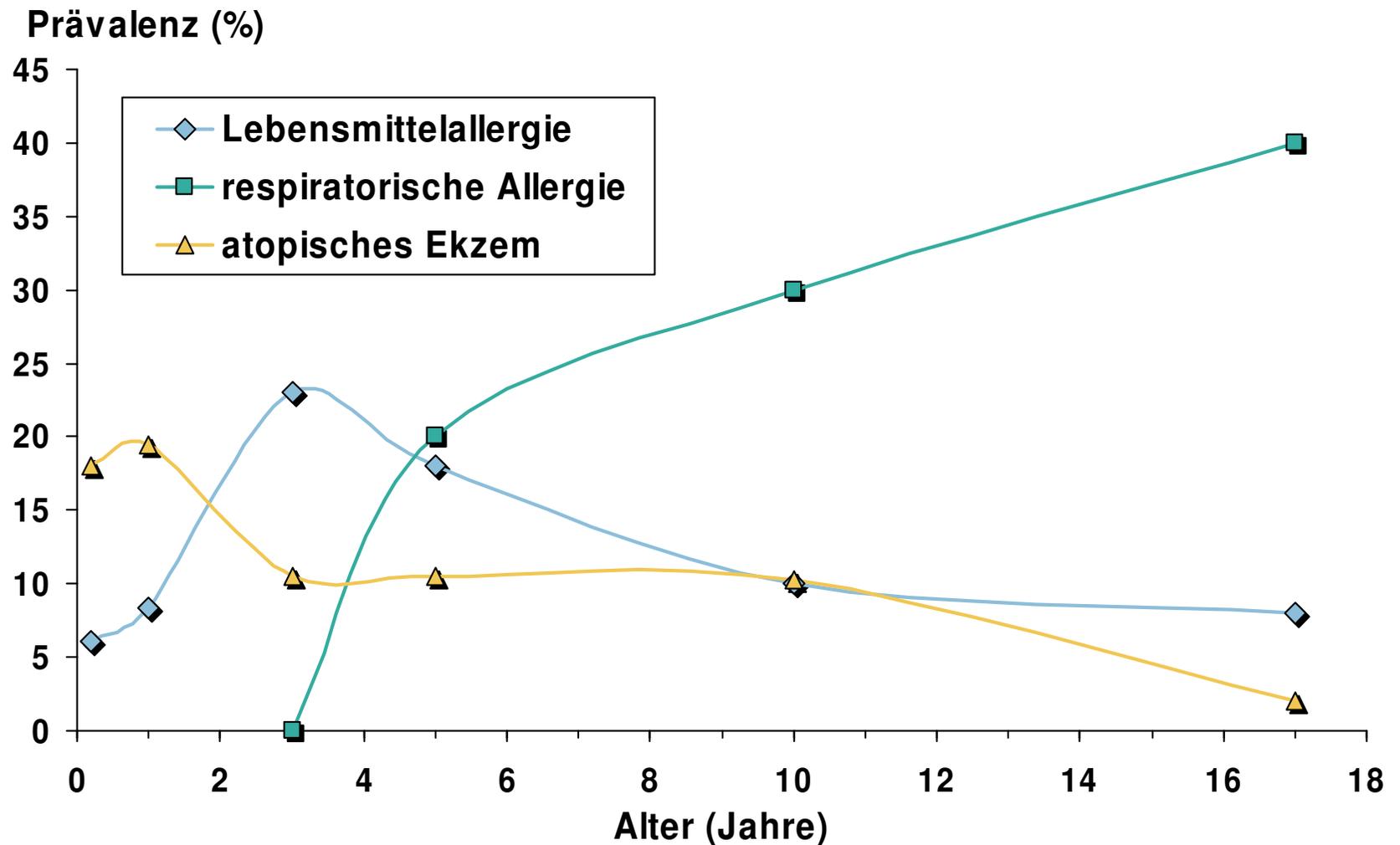
Oberbegriff für eine lokale entzündliche Reaktion der Haut. Bei einer Person mit atopischer Konstitution (Sensibilisierung und/oder allergisches Asthma und/oder allergische Rhinokonjunktivitis) sollte von atopischem Ekzem oder atopischer Dermatitis gesprochen werden.

Johansson et al. (2001) Allergy 56: 813-824; Johansson et al. (2004) J Allergy Clin Immunol 113: 832-836

Allergene

- Rufen eine immunologische Reaktion hervor, die zu Überempfindlichkeit führt
- Sind meist Eiweiße, häufig mit Kohlenhydratseitenkette
- Sind selten reine Kohlenhydrate
- Sind manchmal niedrig-molekulare Chemikalien, wie Isocyanate und Anhydride, die sich als Haptene verhalten und mit IgE reagieren
- Sind auch Chrom, Nickel, Formaldehyd, die sich wie Haptene verhalten und mit T-Zellen reagieren (Kontaktdermatitis)

Prävalenz atopischer Krankheiten in der Studienpopulation (n = 236 → 150)



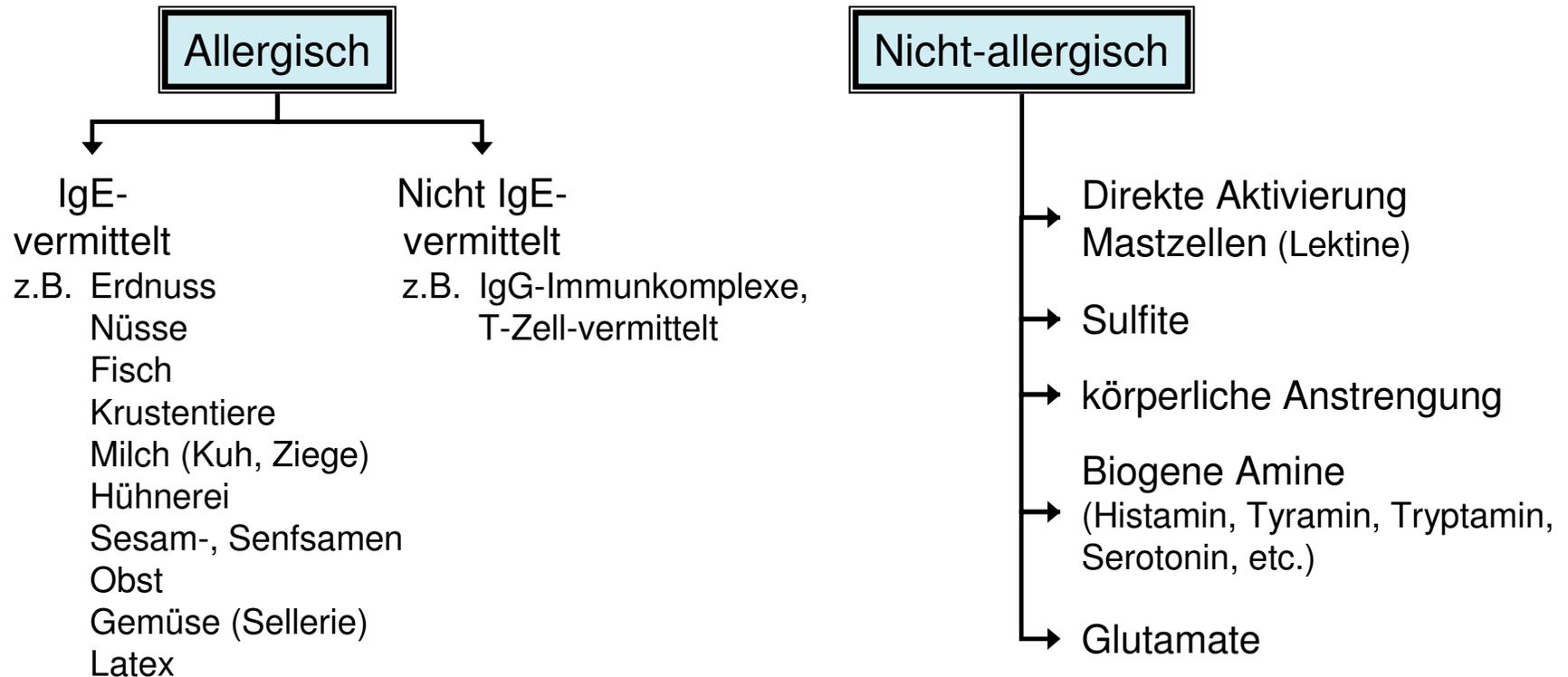
Saarinen + Kajosaari (1995) Lancet 346: 1065-1069

Anaphylaxie ist eine schwere, lebensbedrohliche, allgemeine oder systemische Überempfindlichkeitsreaktion

Juckreiz (Gaumen, Kehle → Handflächen/Fußsohlen)

Lokale Urtikaria

Multiorganreaktion ← Asthma
Hypotension
Schock



Lebensmittelanaphylaktische Reaktionen ca. 10-11/100 000/Jahr

Häufige Lebensmittelallergene

	Säuglinge Kleinkinder	Ältere Kinder Erwachsene	Anaphylaxie
Milch (Kuh, Ziege)	x		x
Hühnerei	x		x
Soja	x		
Erdnuss	x	x	x
Nüsse (alle Arten)		x	x
Weizen	x		
Fisch		x	
Krustentiere		x	x
Obst		x	x
Gemüse		x	x
Samen (Sesam, Senf, Psyllium)		x	x
Gemüse		x	

Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen

I Lebensmittelallergien von Erwachsenen in 60% kombiniert mit Inhalationsallergien

Baumpollen Apfel, Haselnuss, Pfirsich/Nektarine, Kirsche, Kiwi, Karotte, Sellerie, Kartoffel, Soja

Beifußpollen Sellerie, Mango, Gewürze, Sonnenblumensamen, Weintraube, Litschi, Karotte

Naturlatex Banane, Avocado, Kartoffel, Tomate, Kiwi, Ananas

Bereits Erstkontakt mit Lebensmittel kann zu allergischen Symptomen führen: Orales Allergie-Syndrom bis Anaphylaxie

II Lebensmittelallergische Kreuzreaktionen ohne inhalative Allergie

Haselnuss andere Nüsse, Erdnuss

Erdnuss andere Leguminosen

Kuhmilch Ziegenmilch

Kabeljau anderer Fisch

Grundlage: homologe Strukturen der jeweiligen Antigene

AWMF-Leitlinie Nr 061/019 (2004). Nahrungsmittelallergie durch immunologische Kreuzreaktionen

Pollen-assoziierte Lebensmittelallergie/Kreuzreaktionen

Birke:

Apfel, rohe Kartoffel, Karotte, Sellerie, Haselnuss

Beifuss:

Sellerie, Apfel, Erdnuss, Kiwi

Jakobskreuzkraut:

Melone, Banane

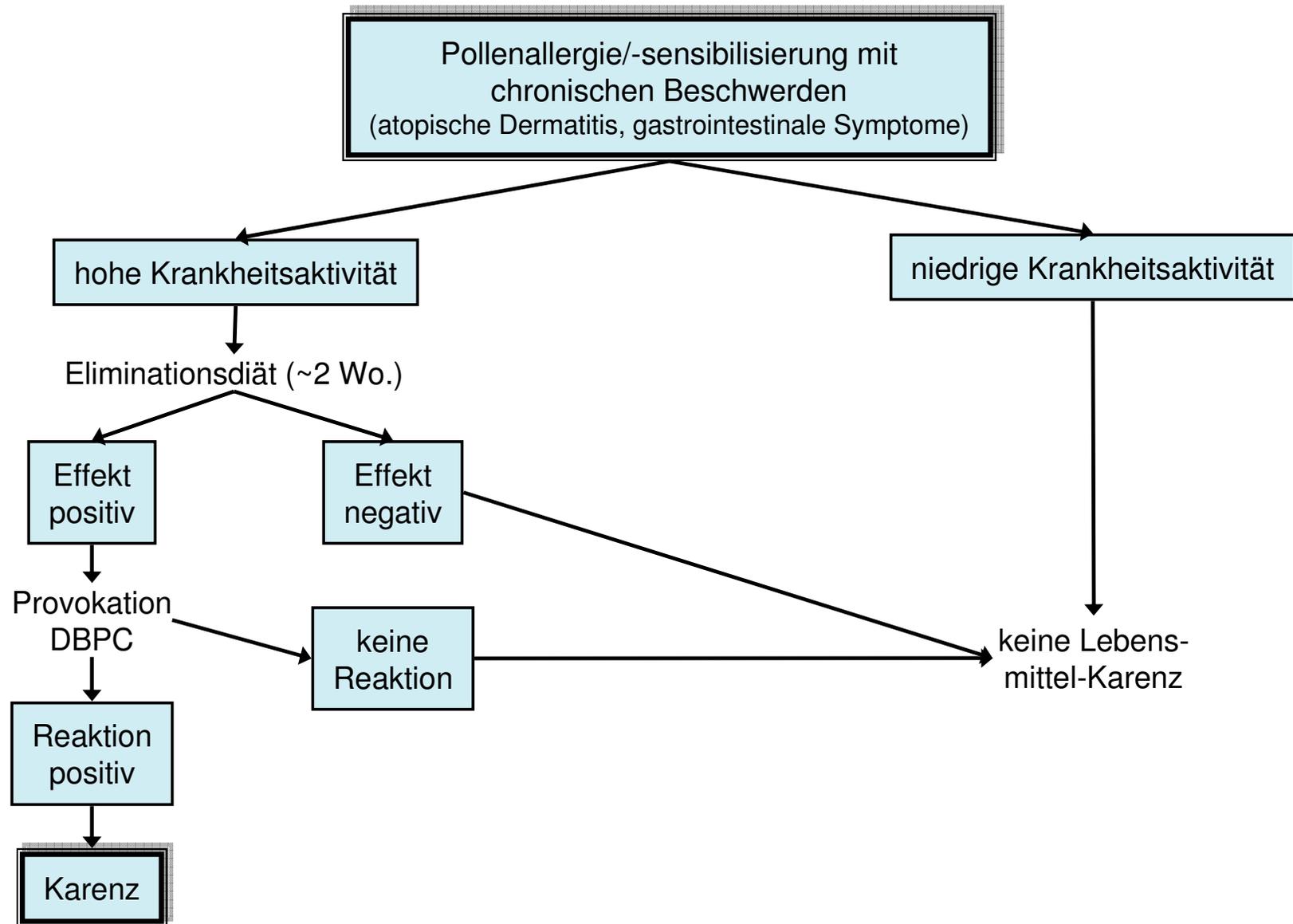
Latex:

Banane, Avocado, Kiwi, Kastanie, Papaya

Hausmilben:

Krustentiere

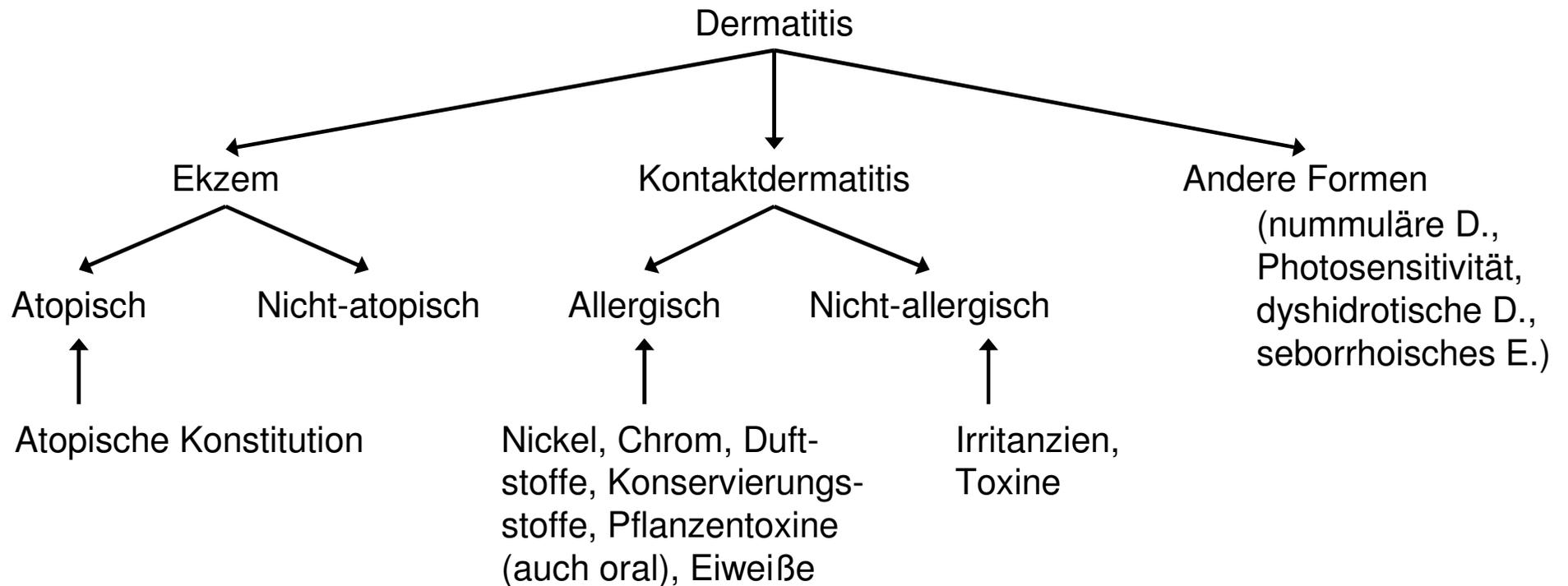
Diagnostik bei Verdacht auf pollenassoziierte Lebensmittelallergie



AWMF-Leitlinie Nr 061/019 (2004). Nahrungsmittelallergie durch immunologische Kreuzreaktionen

Allergische Hautkrankheiten

Urtikaria
Angioödem
Kontaktdermatitis/Ekzem
Atopische Dermatitis/Ekzem
Arzneimittlexanthem
Purpura/Vaskulitis
Granulome



Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis (AD)

Verdacht bei bestehender AD:

- * IgE-vermittelte Sofortreaktionen durch Nahrungsmittel
- * Juckreiz
- * Verschlechterung der AD nach 6-24 Stunden

Stufenweises Vorgehen: Anamnese (bei verzögerter Reaktion fraglich)
Nahrungsmittel-Symptom-Tagebuch
spezifische IgE (und Gesamt-IgE)
Hauttests (Prick-Test)
orale Provokation (nach oligoallergener Basisdiät)
offen
DBPC
bzw. schrittweise Neueinführung von Nahrungsmitteln

Überprüfung der Diätempfehlung bei Kindern alle 1-2 Jahre

AD während ausschließlichem Stillen: Versuch Karenz bei Mutter bzw. extensiv hydrolysierte Nahrung

AWMF-Leitlinie Nr 061/010, 2003

Gastrointestinale Lebensmittel-Allergiesymptome (IgE-vermittelt) (Minuten bis 2 Stunden nach Verzehr)

Orales Allergie-Syndrom: in der Regel mit Pollenallergie assoziiert;
Juckreiz an Gaumen und Kehle, Angioödem,
Prickeln an Lippen, Zunge, Gaumen.

Infantile Kolik: meist erste 2-4 Lebenswochen;
Schreien, Blähungen, Schmerzen, kann in 10-15%
mit IgE assoziiert werden.

Allergische eosinophile Oesophagitis, Gastritis oder Gastroenteritis:
IgE und T-Zellen beteiligt;
Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Durchfall, Nicht-
Gedeihen (Säugling), Gewichtsverlust
(Erwachsene), gastrooesophagealer Reflux (bis
80%).

Gastrointestinale Symptome von Nicht IgE-vermittelter Lebensmittelallergie

Enterocolitis: Reizbarkeit, spätes Erbrechen, blutiger Durchfall, Anämie, Blähungen, Gedeihstörungen;

frühes Säuglingsalter: Kuhmilch + Soja;

ältere Säuglinge und Kleinkinder: Ei, Weizen, Reis, Hafer, Erdnuss, Nüsse, Huhn, Pute, Fisch.

Übelkeit, krampfartige Schmerzen, Erbrechen;

Erwachsene: Krustentiere.

Hauttest negativ, Dünndarmzotten flach, Schleimhautödem und Infiltration von Lymphozyten, Eosinophilen, Mastzellen
IgM- und IgA-haltige Plasmazellen vermehrt.

Proktitis: Blutauflagerung auf Stuhl bei sonst gesundem Kind;

frühes Säuglingsalter: Stillen (60%), Kuhmilch, Soja.

Pathologie auf distales Colon beschränkt.

Enteropathie: langwierige Diarrhoe, Erbrechen, Gedeihstörung, Blähungen, Malabsorption, Anämie, Ödeme, Hypoproteinämie;

frühes Säuglingsalter: Kuhmilch

Kinder: Soja, Ei, Weizen, Reis, Huhn, Fisch

Zöliakie

Malabsorption, chronische Diarrhoe, Steatorrhoe, aufgetriebener Bauch, Flatulenz, Gedeihstörung bzw. Gewichtsverlust

Gliadinüberempfindlichkeit

Dünndarmzottenatrophie mit entzündlichen Infiltraten. Assoziiert mit HLA-DQ2 (und DQ8)-Haplotyp. Antigliadin- und Antiendomysium-IgA-Antikörper in 90%

Therapie: Glutenfreie Nahrung, lebenslang

Diagnostik der Lebensmittelallergie

Familienanamnese

Eigenanamnese: Ernährung, Verknüpfung Verzehr und Symptome

Hautpricktest: negative Prädiktivität bei $< 3\text{mm}$ Größendifferenz zur negativen Kontrolle $\geq 95\%$; falsch-positive Tests häufig! Reaktion 7-8 mm auf Kuhmilch, Ei, Erdnuss in der Regel positiv prädiktiv.

spezif. IgE im Serum: $\geq 0,35\text{ kU/L}$ positiv aber nicht prädiktiv.
(Radio-Allergosorbent) Als prädiktiv wird angesehen:
 ≥ 7 für Ei; ≥ 15 für Milch; ≥ 14 für Erdnuss; ≥ 20 für Fisch,
 ≥ 65 für Soja, $\geq 80\text{ kU/L}$ für Weizen (niedriger bei Säuglingen)

Doppelt-blinde, placebo-kontrollierte Belastung:
nach zweiwöchiger Karenzphase unter klinischer Aufsicht in kompetentem Zentrum, mit stufenweiser Dosissteigerung

Epikutane Patch-Tests sind gut geeignet für z.B. Nickelallergie

ELISA-Tests können für zellvermittelte Überempfindlichkeit verwendet werden.

Behandlung von Lebensmittelallergien

- * Elimination des/der nicht vertragenen Lebensmittel(s) mit Ergänzung fehlender Nährstoffe, falls notwendig
- * Medikamente: H₁ oder H₂ Antihistaminika, Ketotifen, Corticosteroide, Prostaglandinsynthetase-Hemmer zur Symptomlinderung
- * Desensibilisierung bei gleichzeitiger Pollensensibilisierung
- * (Anti-IgE)

Therapie der IgE-vermittelten Lebensmittel-Allergie

- * Karenz
Ausnahme: hitzeempfindliche Allergene (Stein- und Kernobst, Karotte)
- * Reexpositionsversuch bei Kindern mit Kuhmilch- oder Hühnereiweiß-Allergie nach 1-2 Jahren
- * Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie)
 - bei pollenassoziierter Lebensmittel-Allergie mit Rhinitis oder Asthma (in 50% wirksam)
 - bei anderen: Experimentallstadium
 - Orale Toleranzinduktion: Studien laufen mit nativen Lebensmitteln bzw. Nahrungsmittlextrakten
- * Medikamente
 - für den Notfall (Adrenalin) bei anaphylaktischen Reaktionen
 - Dinatrium-Cromoglykat: zeitlich begrenzt bei vorwiegend gastro-intestinalen Beschwerden.
 - Antihistaminika: begrenzt wirksam (Haut)
 - (Anti-IgE etc.)

AWMF-Leitlinie Nr 061/011 (2002). Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittel-Allergie.

AWMF-Leitlinie Nr. 061/004 (2006). Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen.

Prävention von Lebensmittelallergien

- * Stillen (ausschließlich oder voll) (4-)sechs Monate
- * Keine Diät der stillenden Mutter
- * Bei Zwiemilchernahrung hypoallergene Formula
(die präventive Wirksamkeit der Formula sollte durch klinische Studien belegt sein!)

Empfehlungen/Richtlinien für Lebensmittelallergie

Primäre Prävention:
(Vermeidung der Sensibilisierung bzw. Erhöhung der Toleranz)

Nicht-Rauchen der Schwangeren und zu Hause nach der Geburt (WHO-Evidenzgrad-B) (AWMF-A)

Ausschließliches Stillen mindestens vier Monate (WHO-B) (AWMF-A), alternativ HA-Nahrung (AWMF-A)

Keine Eliminationsdiät der Stillenden (WHO-A) (AWMF-B, Ausnahmen), des Kindes (AWMF-B)

Beikost nicht vor 5. Lebensmonat (AWMF-C)

Sekundäre Prävention:
(Vermeidung der Entwicklung einer allergischen Krankheit nach erfolgter Sensibilisierung)

Verminderung der Allergenexposition (WHO-B),

Adäquate Behandlung eines bestehenden atopischen Ekzems, um Übergang zu respiratorischer Allergie zu verhindern (WHO-D)

Tertiäre Prävention:
(Behandlung manifester allergischer Krankheit)

Elimination des verantwortlichen Lebensmittels (Einkauf, Außer-Haus-Essen)

Säuglinge gegebenenfalls hypoallergene Säuglingsanfangsnahrung (WHO-B) (AWMF-A)

WHO (2003) Prevention of allergy and allergic asthma

AWMF-Leitlinie Nr 061/016 (2004). Allergieprävention. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Aktionsbündnis Allergieprävention (abap).

Nicht-allergische Überempfindlichkeit auf Lebensmittel(bestandteile)

alternativ: Pseudoallergie — Pseudoallergene

„Idiosynkrasie“

Allergie-identische Symptome an Haut, Schleimhäuten, Atemwegen,
Magendarmtrakt, Kreislauf

Keine zuverlässigen Labor- und Hauttests

Nicht-allergische Lebensmittelintoleranz

Vasoaktive Amine:
in Lebensmitteln
(Fisch, Käse)

Histamin, Tyramin, Tryptamin, Serotonin, Dopamin, etc.

Salicylate
(Kräuter, Gewürze,
Obst, Gemüse)

Natriumglutamat:
(Geschmacksverstärker)
(E 620-623)

Brennen, Jucken, Herzklopfen, Flush, Schwitzen, Übelkeit,
Erbrechen, Urtikaria, Angioödem, Atemnot

UND

Unverdaulichkeit:

große Mengen: Fruktose, Sorbitol, Raffinose etc.

Lebensmittelvergiftung:

Pflanzen-, Bakterien-, Pilztoxine; Enzymhemmer
(Hülsenfrüchte!); Amygdalin; Glykoalkaloide (Solanin)

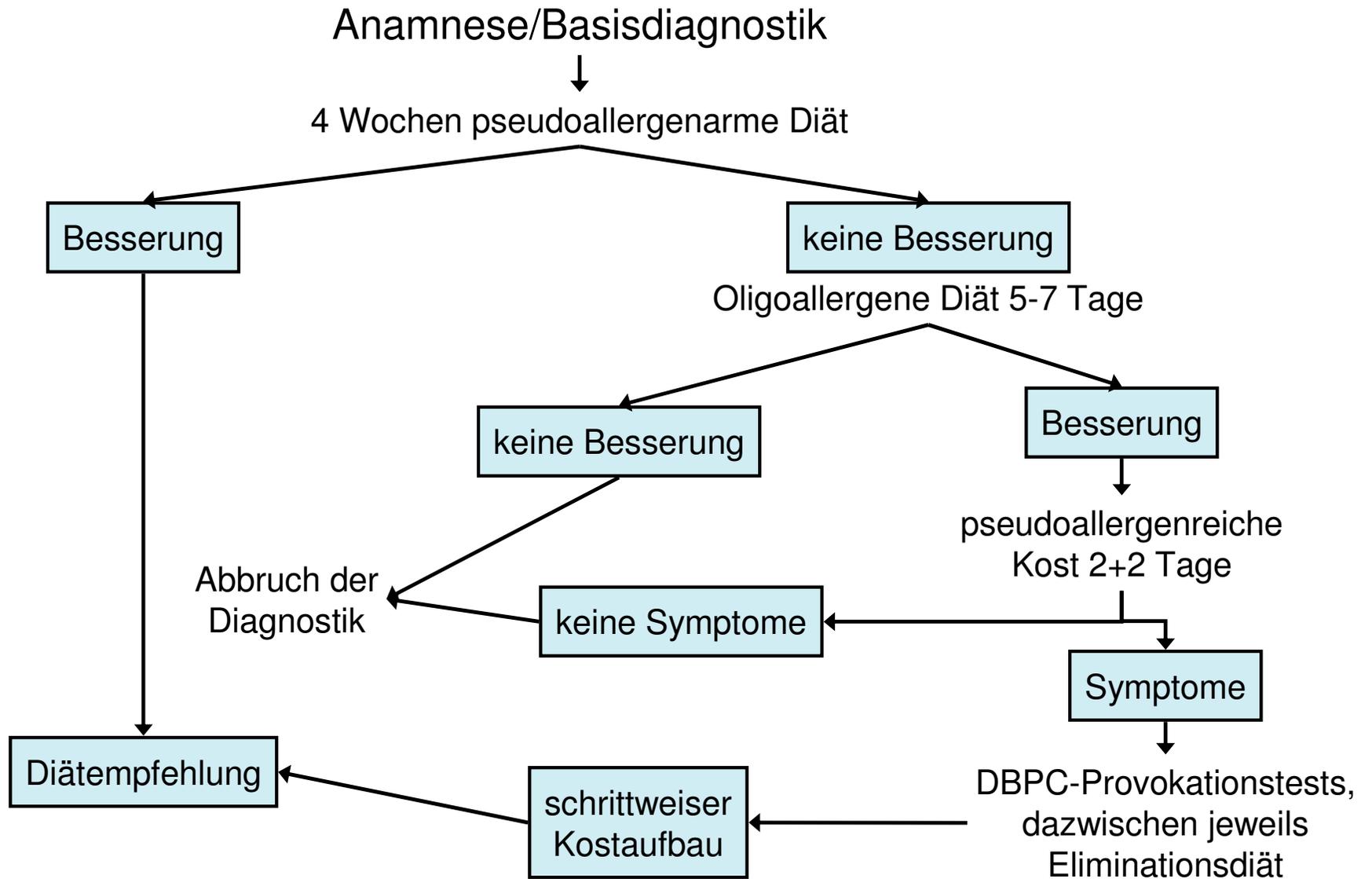
Enzymmangel:

Kohlenhydratintoleranz (Laktose, Fruktose)

Zusatzstoffe:

Sulfite, Benzoate, Farbstoffe, Sorbate

Vorgehen bei chronischer Urtikaria/rezidivierendem Angioödem (>6 Wochen)



Langwierig – nicht ungefährlich – möglichst stationär

Laktose-Intoleranz

- angeboren: extrem selten, Laktasemangel von Geburt an, Stillen kontraindiziert, potentiell lebensbedrohlich
- primär: Laktase-Aktivität nimmt auf genetischer Basis ab Ende 1. Lebensjahr ab; $\geq 10\%$ der deutschen Bevölkerung; individuelle Toleranz sehr unterschiedlich; fermentierte Lebensmittel werden vertragen (Laktose gespalten)
- sekundär: Laktase-Aktivität der kranken Darmschleimhaut reduziert/fehlt z.B. als Folge von Infektionen, Zöliakie

Fruktose-Intoleranz

Autosomal-rezessiv vererbter Defekt der [Fruktose-1-Phosphat-Aldolase](#) (Leber, Darmschleimhaut).

Prävalenz schätzungsweise 1:23 000 in Europa.

Im Säuglingsalter potentiell tödlich.

Im Erwachsenenalter potentiell tödlich bei intravenöser Fruktose-/Sorbitol-Gabe.

Symptomfreiheit bei Vermeiden von Fruktose, Saccharose, Sorbitol; sonst Bauchschmerzen, Durchfall.

Häufig nicht diagnostiziert.

Zu unterscheiden von seltenerem autosomal-rezessivem Defekt der [Fruktose-1,6-Biphosphatase](#) (\triangleq Störung der Glukoneogenese):
Metabolische Laktat-Acidose, Hypoglykämie, Fastenintoleranz. Bei Vermeiden von Fasten sowie Fruktose-, Saccharose-, Sorbitol-Einschränkung gute Prognose

Fruktosurie

Autosomal-rezessiver Mangel an Fruktose-Kinase.

Absorbierte Fruktose kann nicht verstoffwechselt werden und wird im Urin ausgeschieden. Non-Disease

Fruktose Malabsorption

Kein Enzymdefekt. Durchfall, Bauchschmerzen, Blähungen durch bakteriellen Abbau nicht absorbierter Fruktose; Pathologischer Wasserstoff-Atemtest bei 71% aller gesunden Kinder und 37,5% aller gesunden Erwachsenen unter oraler Fruktosebelastung.

Symptomfreiheit bei Einschränkung von Fruktosezufuhr.

Probleme des täglichen Lebens bei Lebensmittelüberempfindlichkeit

Lebensmittelkennzeichnung:

richtige Identifizierung der allergenen Zutat

Lose Ware:

Information über Inhaltsstoffe durch Verkaufspersonal

Lebensmittelauswahl:

richtige und unnötige Einschränkung

Rezepturänderungen ohne Ankündigung

Preise und Zeitaufwand

Außer-Haus-Mahlzeiten

Kennzeichnung von allergenen/nicht tolerierten Lebensmitteln/-bestandteilen

EU Richtlinie 2000/13, Anhang IIIa

- Glutenthaltige Getreide
- Crustaceae
- Hühnerei
- Fisch
- Erdnuss
- Soja
- Milch
- Nüsse
- Sellerie
- Senfsamen
- Sesamsamen
- Schwefeldioxid/Sulfit (> 10 mg/L bzw. /kg)

Seit Dezember 2006/142/EG

- Lupine
- Weichtiere

Gilt nicht für lose Ware; keine Grenzwerte; schließt Kontamination nicht aus

Kennzeichnung: „kann ... enthalten“!!

Vorschlag: Grenzwert ≤ 1 mg Protein des allergenen Lebensmittels pro kg

Schwellenwerte für Lebensmittelallergene?

Setzt standardisierte Belastungstests mit unterschiedlichen Dosen standardisierter Lebensmittel oder besser von einzelnen Allergenen in standardisierter Matrix voraus mit standardisierter Evaluation der Effekte. Die allergenen Lebensmittel enthalten z.T. 10 und mehr identifizierte Allergene

		FDA 2005 mg Protein
Zöliakie	10 – 100 mg Gliadin/Tag	
Getreideallergie	0,4 – 10 g Getreide	
Krustentiere	14 g Garnele; 32 mg Eiweiß	
Fisch	je nach Spezies 5 mg – 6 g	1 – 100
Hühnerei	0,1 – 200 mg Eiweiß	0,13 – 1
Erdnuss	0,1 – 3 mg Eiweiß	0,25 – 10
Soja	0,0013 – 500 mg Sojamehl	88 – 522
Kuhmilch	0,5 – 50 ng Eiweiß/mL	0,36 – 36
Nüsse	1 – 100 mg Eiweiß	0,02 – 7,5
Sellerie	0,7 – 5 g Sellerie	
Senf	0,8 mg Eiweiß	
Sesam	12,4 mg Eiweiß	
Lupine	265 – 1000 mg Lupinenmehl	
Mollusken	120 – 400 mg getrocknete Schnecke	

EFSA, NDA-Panel 2004-2006

FDA (2005) Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. Entwurf

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Hildegard Przyrembel

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. +49 30 - 8412 3221 • Fax +49 30 - 8412 3715

hildegard.przyrembel@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de