



# Wenn Ei und Milch gefährlich werden

Quelle: Volker Weinhold, Berlin

Vanillepudding oder Pfannkuchen können für viele Kinder in den ersten Lebensjahren problematische Lebensmittel sein. Je kleiner sie sind, desto größer ist das Risiko von teilweise heftigen allergischen Reaktionen auf die spezifischen Antigene in Hühnerei und Kuhmilch. Für Eltern und Pädiater stellen sich deshalb Fragen nach der sicheren Diagnose genauso wie nach Therapieoptionen, die möglichst schnell zur Toleranz gegenüber den Allergenen führen.

## Postnatale Sensibilisierung auf Ei- und Milchproteine

In allen vom westlichen Lebensstil geprägten Ländern scheinen Lebensmittelallergien zuzunehmen. Schätzungen zufolge sind zwischen zwei und zehn Prozent der Bevölkerung davon betroffen [1]. Das gilt auch für Kuhmilch- und Hühnereiallergien, die beiden häufigsten Allergien im Kindesalter mit einer geschätzten kumulativen Prävalenz von 2,6 Prozent im Alter von 2,5 Jahren. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Eiallergie nach der Kuhmilchallergie die zweithäufigste Lebensmittelallergie [2] und in einer australischen Studie fand sich bei einjährigen Kindern sogar eine Prävalenz von 8,9 Prozent [3]. Die genauen Ursachen für

diese Zunahme sind nicht bekannt, allerdings werden Faktoren wie eine atopische Dermatitis der Mutter, ein niedriger Vitamin-D-Status der Mutter während der Schwangerschaft, Erstgeburt oder eine keimarme Umgebung (Hygienehypothese) als Risikofaktoren für Lebensmittelallergien allgemein diskutiert.

Bei frühkindlichen Nahrungsmittelallergien, zum Beispiel gegen Hühnerei, Kuhmilch oder Erdnuss, spielen nach Einschätzung von Prof. Bodo Niggemann, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Berlin, die Stellung innerhalb der Geschwisterfolge und die Hygienehypothese jedoch keine große Rolle. Er sieht die genetische Prädisposition in Zusammenhang mit einer postnatalen Sensibilisierung als Hauptfaktoren: „Wenn die Mutter während des Stillens Hühnerei, Kuhmilch oder Erdnuss zu sich nimmt, können bereits kleine Menge des Allergens genügen, um das Kind zu sensibilisieren, wenn eine genetische Prädisposition vorhanden ist.“ Bei Kindern mit atopischer Dermatitis ist die Prävalenz von frühkindlichen Nahrungsmittelallergien signifikant erhöht [4]. Die Sensibilisierung gegen Hühnereiallergene ist zudem ein bekannter Risikofaktor für die spätere Entwicklung von allergischen Atemwegserkrankungen [5].

von  
Regina Naumann

Die Reaktionen auf die spezifischen Antigene in Hühnerei umfassen die ganze Bandbreite allergischer Symptome: orales Allergiesyndrom mit Anschwellen der Nasenschleimhaut und Schwellungen von Gesicht, Lippen und Zunge, gastrointestinale Symptome wie allergische eosinophile Ösophagitis, Gastritis und Colitis, atopische Dermatitis, allergische Reaktionen der Atemwege und Asthma bis zum anaphylaktischen Schock [6].

Die praktischen Auswirkungen von Nahrungsmittelallergien sind naturgemäß unterschiedlich problematisch. So lässt sich zum Beispiel ein Verzicht auf Schalen- und Krustentiere bei entsprechender Überempfindlichkeit sicherlich problemlos in den Speiseplan integrieren – eine strikte Vermeidung von Hühnerei und Kuhmilch ist sehr viel schwerer zu realisieren, schon deshalb, weil auch sehr viele Fertigprodukte mit Ei- und Milchpulver zubereitet werden. So haben auch bei strikter Allergenvermeidung bis zu 47 Prozent der Kinder im Fünfjahreszeitraum ungewollte Kontakte mit dem Allergen [7].

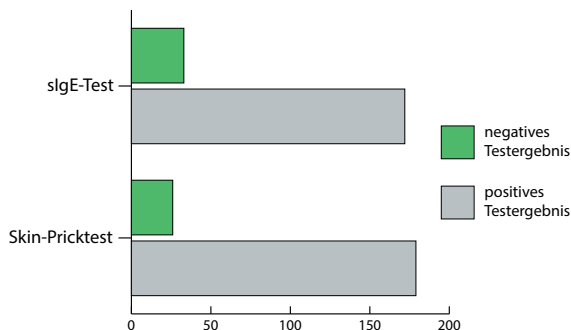
## Diagnostik mit Tücken

Ein Kind wird mit allergischen Reaktionen in der Praxis vorgestellt. Die erste Frage ist: Um welches Allergen handelt es sich? Bei einer familiären Vorgeschichte mit atopischer Dermatitis und/oder bereits bestehender Neurodermitis liegt der Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie nahe. Es gilt, das auslösende Allergen schnell zu identifizieren, auch, um das Kind nicht mit möglicherweise unnötigen und gesundheitsschädlichen Ernährungsrestriktionen zu belasten.

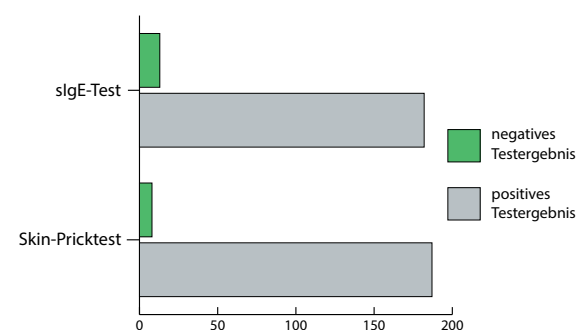
Den Goldstandard zur Diagnose einer Nahrungsmittelallergie stellt die kontrollierte orale Provokation dar. Nur damit lässt sich die allergische Reaktion einwandfrei von der Sensibilisierung abgrenzen. Allerdings ist die orale Provokation sowohl zeitaufwendig als auch beschwerlich für Kind und Eltern – und kann zu schweren anaphylaktischen Zwischenfällen führen.

Die beiden Nachweisverfahren für Immunglobulin E (IgE), der Pricktest und die Ermittlung des spezifischen IgE (sIgE) im Blut, stellen

a) Ergebnisse der immunologischen Tests bei positiver oraler Provokation (Kuhmilch, n=205)

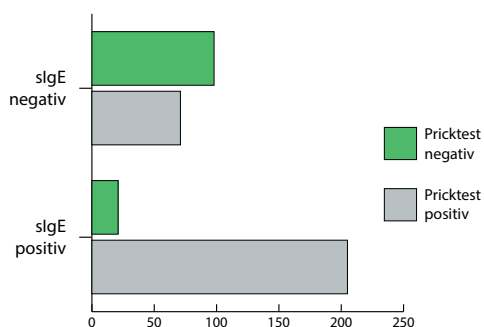


b) Ergebnisse der immunologischen Tests bei positiver oraler Provokation (Hühnerei, n=195)

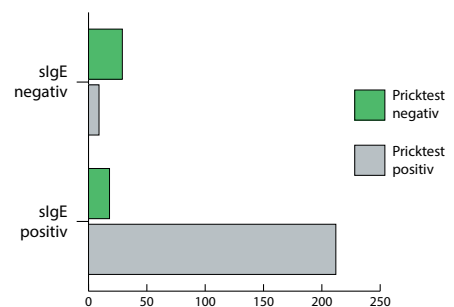


a + b: Trotz positiver Ergebnisse des oralen Provokationstests gibt es negative Testergebnisse sowohl beim slgE (spezifischen IgE)-Test als auch beim Pricktest.

c) Ergebnisse der slgE-Tests bei positivem oder negativem Pricktest (Kuhmilch, n=226)



d) Ergebnisse der slgE-Tests bei positivem oder negativem Pricktest (Hühnerei, n=221)



c + d: Trotz positiven Pricktests kann der slgE-Test negativ ausfallen, ein negativer Pricktest kann trotzdem positive slgE-Ergebnisse liefern.

### Abbildung 1 a–d: Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien

Unterschiedliche Testergebnisse der beiden IgE-abhängigen Tests slgE- und Pricktest.

Quelle: vereinfacht nach [8]

deshalb zunächst die ersten diagnostischen Instrumente dar, um mögliche Allergene zu identifizieren. Häufig wird in der Praxis nur einer der beiden IgE-abhängigen Tests durchgeführt, in der Annahme, sie führten beide zu den gleichen Ergebnissen und seien insofern austauschbar. Dies ist jedoch nicht grundsätzlich der Fall, wie in einer Studie an der Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie der Charité in Berlin nachgewiesen werden konnte: Die Arbeitsgruppe von Prof. Kirsten Beyer untersuchte 501 Kinder, die bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie eine orale Nahrungsmittelprovokation bekamen [8]. Bei 395 Kindern wurde eine Kuhmilchallergie vermutet, bei 268 Kindern eine Hühnereiallergie (inklusive Überschneidungen). Bei allen Kindern wurden sowohl jeweils ein Hautpricktest durchgeführt als auch kuhmilch- oder hühnereispezifisches IgE im Serum gemessen.

Die Ergebnisse sind teilweise überraschend: Bei 92 der 395 Kinder (23 Prozent) mit Verdacht auf Kuhmilchallergie konnte kein übereinstimmendes Ergebnis zwischen Hautpricktest und spezifischem IgE gefunden werden, das heißt, dass bei jedem vierten Kind die Sensibilisierung mit einem der beiden Testverfahren nicht nachgewiesen werden konnte. Bei Kindern mit Verdacht auf Hühnereiallergie war das bei 27 der 268 Kinder (10 Prozent) der Fall.

Prof. Beyer kann die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse noch nicht erklären: Möglicherweise spielen Anzahl und/oder Dichte der IgE-Epitope auf dem speziellen Antigen eine Rolle – oder die Anwesenheit von IgG-Antikörpern könnte das Ergebnis in den beiden Systemen unterschiedlich beeinflussen, so die Forscher in der Veröffentlichung.

„Wir haben aber gezeigt, dass die beiden Testverfahren nicht ohne Weiteres austauschbar sind“, sagt Prof. Beyer. „Ein negativer IgE-vermittelter Test kann falsch-negativ sein und es sollte in diesem Fall auch noch der zweite Test durchgeführt werden.“

### Natürliche Toleranzentwicklung ist möglich – aber nicht immer

Die meisten Kinder haben Glück: Bei etwa zwei Dritteln der Hühnereiallergiker wächst sich die Allergie bis zum frühen Schulalter aus. In einer großen retrospektiven Studie mit 801 Kindern konnte gezeigt werden, dass je nach Definitionsbreite für Toleranz 37 bis 66 Prozent der zehnjährigen Kinder konzentriertes Ei vertragen, bis zum Alter von 14 Jahren sind es 61 bis

86 Prozent und bis zum Erwachsenenalter 80 bis 95 Prozent [9].

Diese Untersuchung zeigt jedoch auch, dass ein signifikanter Anteil der Hühnereiallergien bis in die Adoleszenz und ins Erwachsenenalter bestehen bleibt.

Die Gruppe mit persistierender Hühnereiallergie unterscheidet sich wesentlich von der Gruppe der Kinder, deren Immunsystem im Laufe der Jahre lernt, die Allergene zu tolerieren. Im Vergleich zu vorübergehenden Allergikern haben Kinder mit persistierender Hühnereiallergie signifikant höhere spezifische IgE-Antikörper-Level gegen Ovalbumin (OVA) und Ovomuroid (OVM), die beiden Hauptmarker der Hühnereiallergie. Ein sIgE-Wert  $>50\text{kUA/l}$  ist ein Prädiktor für eine bis ins Erwachsenenalter persistierende Eiallergie [9].

Ein erhöhtes Risiko für eine anhaltende Hühnereiallergie haben auch Patienten mit IgE-Antikörpern, die speziell gegen die sequenziellen Epitope des Ovomuroids gerichtet sind [10].

Ein weiterer Unterschied besteht hinsichtlich der Hitzeempfindlichkeit der Allergene: Im Gegensatz zu den hitzestabilen sequenziellen Epitopen sind die Konformationsepitope hitzelabil und verlieren deshalb beim Erhitzen ihre Bindungsfähigkeit für spezifisches IgE – ein Grund dafür, dass hoch erhitzte hühnereihaltige Nahrungsmittel oft besser vertragen werden.

### Hoch erhitztes Hühnerei: ein Entwicklungsbeschleuniger?

Der therapeutische Goldstandard ist die Vermeidung des Allergens. Eine Ernährung ohne Ei und vor allem ohne Milch ist im Kleinkindalter jedoch mit erheblichen Risiken für Wachstum und Entwicklung verbunden und lässt sich angesichts vieler „versteckter“ Ei- und Milchallergene in Fertigprodukten nur sehr schwer durchhalten.

#### Einflüsse auf Diagnostik

- Elternmeinung ernst nehmen, weil sie wichtige Hinweise zur Diagnostik bietet.
- Bei kleinen Kindern ist der sIgE-Test leichter durchzuführen, weil im Gegensatz zum Pricktest nur ein Stich nötig ist.
- Atopische Dermatitis und Medikamenteneinsatz wie Antihistaminika und topische Steroide schließen Pricktest aus.



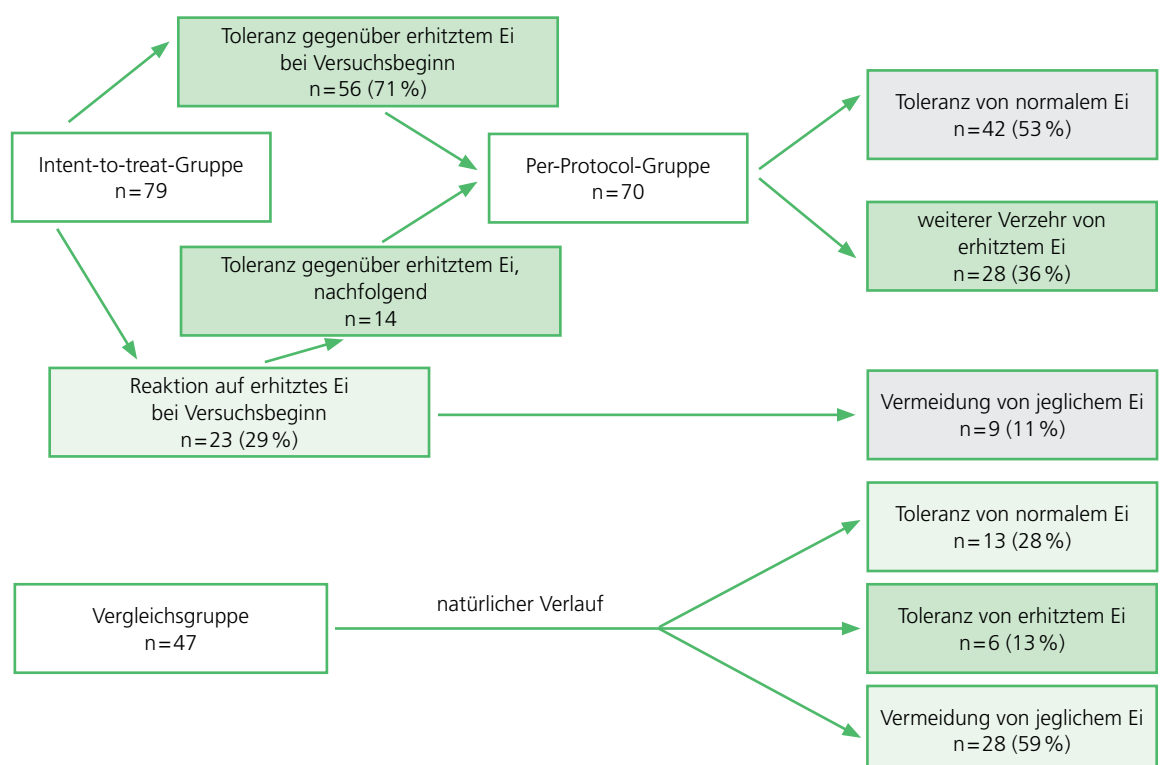
Die meisten Kinder mit Hühnereiallergie können jedoch hoch erhitztes Ei in Backwaren vertragen, zum einen sicherlich, weil beim Erhitzen die IgE-bindenden konformationellen Epitope des Ovomucoids zerstört werden, zum anderen auch wegen der niedrigen Allergendosis: Ein Stück Kuchen, in dem zwei Eier verarbeitet wurden, enthält etwa ein Sechstel Ei.

Eine Möglichkeit, die natürliche Toleranzentwicklung zu beschleunigen, scheint der Verzehr von hoch erhitzten eihaltigen Nahrungsmitteln zu sein. In einer Studie, durchgeführt an der Mount Sinai School of Medicine in New York, wurden 79 Probanden mit einer dokumentierten Hühnereiallergie danach unterschieden, ob sie auf stark erhitztes Hühnerei reagierten oder nicht [11] (Abbildung 2). Diejenigen Kinder, die erhitztes Ei bereits tolerierten, erhielten ein bis drei Portionen erhitztes Ei täglich, vermieden jedoch normales Ei. Nach sechs Monaten wurde ihnen bei guter Verträglichkeit normales Ei angeboten. Bei den Kindern, die auf erhitztes Ei reagierten, wurde der Versuch mit erhitztem Ei nach einem Jahr noch einmal durchgeführt. Ein großer Teil der Teilnehmer (89 Prozent) – auch aus der Gruppe der zunächst reaktiven Allergiker – tolerierte am Ende der Studie erhitztes Ei. Die Teilnehmer der Untersuchungsgruppe erreichten signifikant schneller eine Toleranz gegenüber normalem Ei als die Vergleichsgruppe (median 50,0 Monate vs. 78,7 Monate).

Die praktische Umsetzung dieser Studienergebnisse ist jedoch nicht risikolos, wie Prof. Kerstin Beyer zu bedenken gibt: „Was ist stark erhitztes Ei? Rührei gehört sicherlich nicht dazu, aber auch bei Waffeln oder Muffins kann das Ei in der Mitte des Gebäcks nicht ausreichend erhitzt sein. Auf jeden Fall müssen die Eltern sehr ausführlich geschult werden, damit sie wissen, was das Kind essen darf – und was nicht.“

### Fortschritte in der oralen Immuntherapie

Die orale Immuntherapie mit standardisiertem Eipulver ist eine erfolgversprechende Methode, um eine möglichst schnelle Toleranz gegenüber Hühnerei zu erreichen. Allerdings ergab die Studienlage mangels großer, qualitativ hochwertiger Untersuchungen bis vor Kurzem noch nicht ausreichend Evidenz, um Empfehlungen für eine Änderung der Standardtherapie (Eliminationsdiät) zu geben. Das könnte sich jetzt ändern, denn erstmals wurden die Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie veröffentlicht, in der die Desensibilisierung eines hohen Anteils der Hühnereiallergiker nachgewiesen werden konnte [12]. Diese Studie war als Multicenterstudie mit fünf beteiligten Zentren im Verbund des Consortiums of Food Allergy Research (CoFAR) am Mount Sinai Medical Center konzipiert.



**Abbildung 2:**  
Klinische Ergebnisse  
der kontrollierten  
Gewöhnung an  
erhitztes Hühnerei  
(Intent-to-treat- und  
Vergleichsgruppe)

Quelle: modifiziert  
nach [11]

In die Studie waren 55 Kinder im Alter zwischen fünf und elf Jahren eingeschlossen, 40 in der Verum- und 15 in der Placebogruppe.

Der primäre Endpunkt war definiert als das Erreichen anhaltender Unempfindlichkeit gegenüber Hühnerei nach 22 Monaten oraler Immuntherapie mit Ei. Der sekundäre Endpunkt schloss die Desensibilisierung ein, die als die Fähigkeit definiert wurde, nach zehn Monaten eine orale Provokation mit fünf Gramm und nach 22 Monaten mit zehn Gramm Eiweißpulver zu bestehen.

Nach einer Anfangsphase mit steigenden Dosen Eiweißpulver, einer Aufbauphase und einer Erhaltungsdosis erhielten die Probanden eine tägliche Dosis von bis zu zwei Gramm Eiweißpulver täglich, dem Äquivalent eines Drittel Hühnereies. Jeglicher zusätzlicher Eikonsum war verboten. Nach zehn Monaten wurde der erste Provokationstest mit fünf Gramm Eiweißpulver durchgeführt, nach 22 Monaten der zweite mit zehn Gramm Pulver. Die Kinder, die diesen Test bestanden, stellten die tägliche Eiweißgabe ein und vermieden in den nächsten vier bis sechs Wochen jeglichen Eikonsum. Im 24. Monat bekamen sie zehn Gramm Eiweißpulver, gefolgt von einem gekochten Ei eine Stunde später. Wer diesen Test bestanden hatte, konnte ab diesem Zeitpunkt nach Belieben Ei in den Speiseplan aufnehmen.

Nach zehn Monaten bestanden 55 Prozent der therapierten Kinder den Provokationstest, aber keines in der Placebogruppe. Nach 22 Monaten waren 75 Prozent der therapierten Kinder desensibilisiert, am Test nach 24 Monaten nahmen 28 Prozent dieser Kinder teil. Sie bestanden den Provokationstest und hatten den primären Endpunkt erreicht. Auch nach 30 und 36 Monaten konsumierten sie Hühnerei und waren dauerhaft unempfindlich geworden.

Auch wenn Desensibilisierung und daraus resultierender Schutz vor unbeabsichtigter Allergenexposition bereits ein erwünschtes Ziel ist, kann dies nicht das Endziel der oralen Immuntherapie sein. Es hat sich in mehreren Untersuchungen gezeigt, dass die erreichte Desensibilisierung oft nur von kurzer Dauer ist und durch Viruserkrankungen oder körperliche Belastung leicht wieder allergische Symptome auftreten können. Deshalb wird durch die orale Immuntherapie die dauerhafte Unempfindlichkeit gegen das Allergen angestrebt. Die Studie hat gezeigt, dass ein hoher Anteil der Kinder eine schnellere Immunisierung erreicht, als es der natürlichen Entwicklung zufolge erwartet werden kann.

Für eine Empfehlung zur breiten, standardmäßigen Anwendung der oralen Immuntherapie müssen jedoch noch etliche Standards etabliert werden: die optimale Dosierung, der Personenkreis, der am meisten von dieser Therapie profitiert – und nicht zuletzt die Risiken im Vergleich zur Allergenkenz.



## Literatur

1. Sicherer SH: Food allergy. *Mt Sinai J Med.* 2011; 78(5): 683-696
2. Eggesbo M et al.: The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy.* 2001; 56: 403-411
3. Osborne NJ et al.: Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 668-676
4. Burks A et al.: Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatrics.* 1998; 132: 132-136
5. Nickel R et al.: Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 613-617
6. Tey D et al.: Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 244-250
7. Allen CW et al.: Dietary advice, dietary adherence and the acquisition of tolerance in egg-allergic children: a 5-yr follow-up. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20: 213-218
8. Mehl A et al.: Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 1266-1272
9. Savage JH et al.: The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1413-1417
10. Järvinen KM et al.: Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistent egg allergy. *Allergy.* 2007; 62: 758-765
11. Leonard SA et al.: Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 473-480
12. Burks AW et al.: Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *N Engl J Med.* 2012; 367: 233-243