

Seniorenuniversität
Aula des Uni-Hauptgebäudes
Freitag, 5. April 2019

Nahrungsmittelallergien

Arthur Helbling
Allergologisch-Immunologische Poliklinik
Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie,
Inselspital Bern

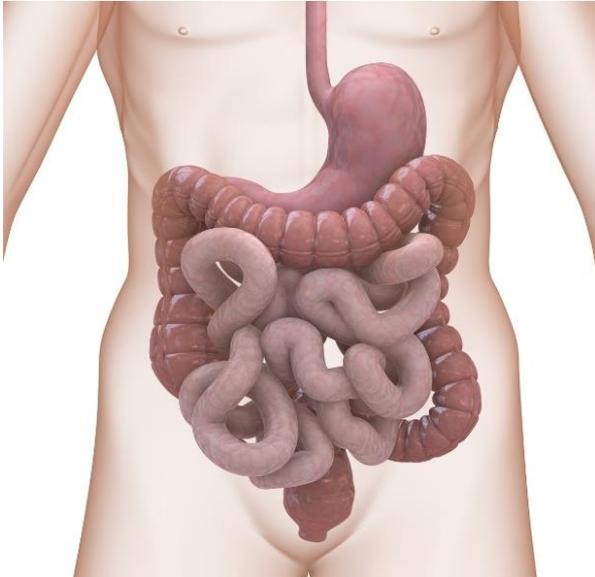
Nahrungsmittelallergie (NMA)

Ziele der Präsentation



- Kenntnis Definition & Formen
- Kenntnisse möglicher Ursachen
- Kenntnis von Kreuzreaktionen
- Kenntnis von Diagnostik und Therapiemöglichkeiten

Der Gastrointestinaltrakt



- Magenvolumen
 - Erwachsener ~ 1,5 L (Essgewohnheit!)
 - Neugeborenes 30-35 ml
- Darmlänge (Dünn- & Dickdarm): 7-9 m
- Dünndarmfläche ~400-500 m²
- Kein steriles Organ!
 - Kolonisiert mit 10–100 Billionen Bakterien
 - <1'000 Mikroorganismen
 - > 500 g
 - 2/3 aller Lymphozyten im GIT lokalisiert!

Nahrungsaufnahme

Sampson H.A. et al. JACI 2018;141:11-9

- Zwei wesentliche Mechanismen garantieren, dass die meisten Menschen Nahrungsmittel problemlos vertragen
 - Intakte Schleimhautbarriere und sIgA (Antigenexklusion)
 - Down-regulierung der Immunantwort
 - → Keine Abwehrreaktion, wie bei Infekten



Orale Toleranz!

Nahrungsaufnahme



- ~2% immunologisch aktiver Proteine wird absorbiert und systemisch verteilt
 - Bereits in der Mundschleimhaut
- Begünstigte Aufnahme durch
 - Unbehandelte Zöliakie
 - Entzündliche Darmerkrankungen
 - Säuglingszeit

Sampson. JACI 1999;103:717-28

Jensen-Jarolim. JACI 2008;121:1301-8

Nahrungsmittelzusammensetzung

6 Stoffklassen



- Kohlehydrate (55-60 %)
- Fette (30 %)
- Eiweisse (10-15 %)
- Mineralien
- Wasser
- Vitamine

Unverträglichkeit

Nahrungsmittelunverträglichkeit

Diversität von Möglichkeiten

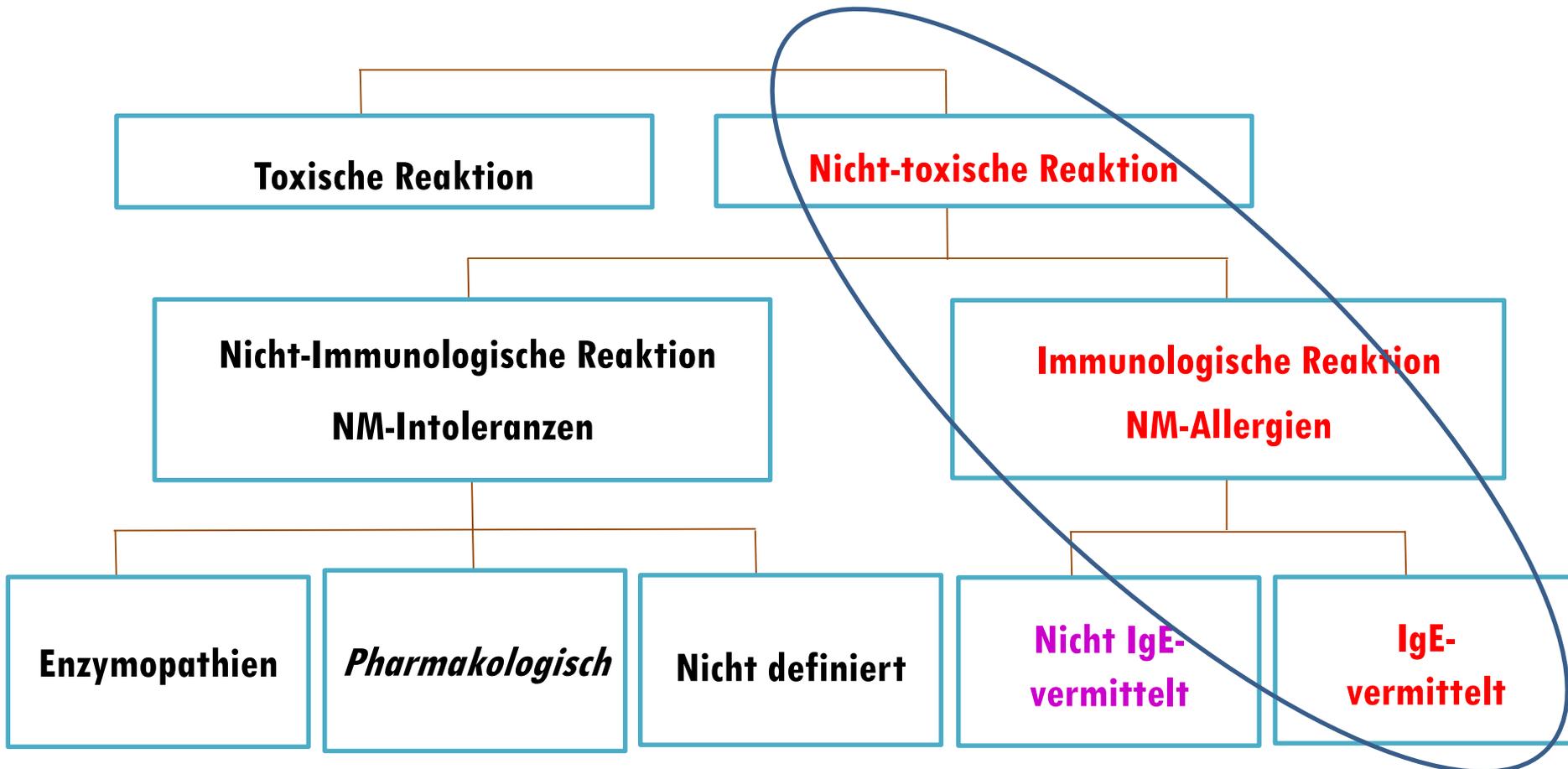


- Zöliakie
 - Schädigung Dünndarmschleimhaut durch Autoimmunreaktion
- Kohlenhydratassimilation
 - Lactose-/Fructoseintoleranz
- Reizdarm
- Histaminintoleranz
 - Endogene, exogene
 - Scombroid-Reaktion
- Pseudoallergische Reaktionen
 - Diät: Zusatzstofffreie, oligoallerge, histaminarme, pseudoallergenarme
- Gestörtes Essverhalten
 - z.B. Diät-induziert, Aversion

Wüthrich B. Praxis 2009;98:375-87

Nahrungsmittelunverträglichkeit – Einteilung

Ortolani C et al. Position paper. Allergy 1999;55:27-45



Begriffe in der Allergologie

- **Atopie**
 - Genetische Disposition spezifischer IgE AK gegen Aero- & NM-Allergene zu bilden
 - *Medikamenten- & Insektenallergie zählen nicht zur Atopie*
- **Allergien**
 - Immunreaktionen gegen harmlose, nicht replizierende Substanzen, die zu klinischen Symptomen führen
- **Intoleranzreaktion**
 - Klinische Symptome aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen, bei deren kein nachweisbarer immunologischer Mechanismus vorliegt

Nahrungsmittelallergie

Häufigkeit – Allgemein



- NMA betrifft mehr als 1 %, aber weniger als 10 % der Bevölkerung.

Chafen et al. JAMA 2010;303;1848-56

- Zunahme assoziiert mit Inhalationsallergien (~ 60 %)
 - Echte NMA ~7 %
- Bei 8 % Kinder wird NMA vermutet
 - 2,4% mit multiplen NMA
 - 3 % mit schwerer NMA

Gupta et al. Pediatrics 2011;128:e9-17

Nahrungsmittelallergie

Risikofaktoren

Nwaru et al. Allergy 2014;69:62-75

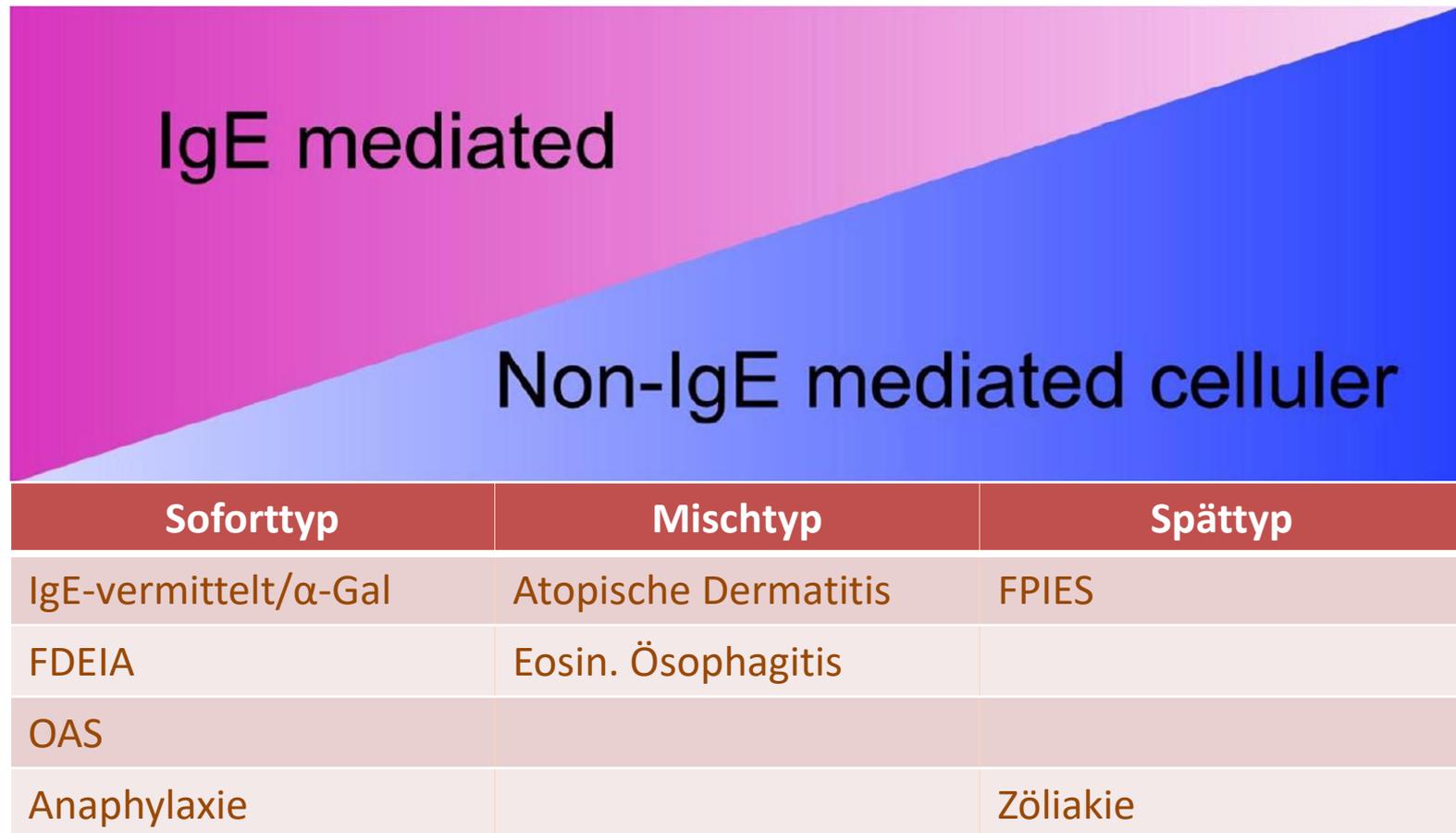
Sicherer/Sampson JACI 2014;133:291-307

- Atopie (Neurodermitis, allergisches Asthma, Rhinitis)
- Knaben (Kindheit), später Frauen (Hormone)
- Schwarze Hautfarbe (Shrimp/Scampi), Asiaten
- Zeitpunkt der Nahrungsumstellung/Zusatznahrung
- Wohlstand, höhere Schulbildung, Adipositas
- Hyperhygiene
- Vitamin-D-Mangel
- Therapie mit Antazida (PPI)

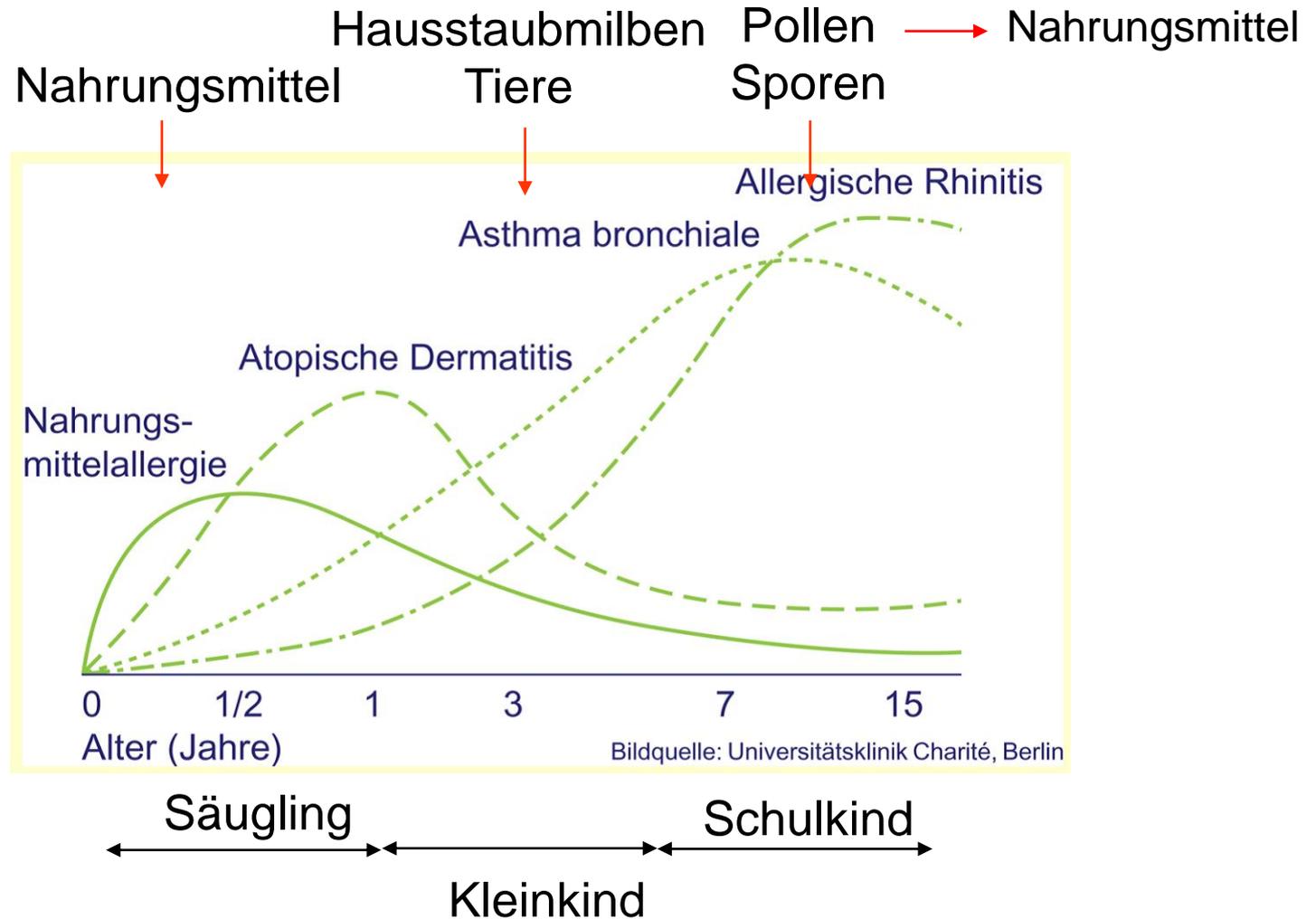
- Nicht: Kaiserschnittgeburt, Antibiotika

Nahrungsmittelallergie-Spektrum

Ho et al. Clin Rev Allerg Immunol (2014) 46:225–240



Die Allergie-Karriere



Allergene Nahrungsmittel

Nahrungsmittel: *Welche sind gefährlich?*



Häufigste kausale Nahrungsmittel die altersabhängig eine Allergie auslösen

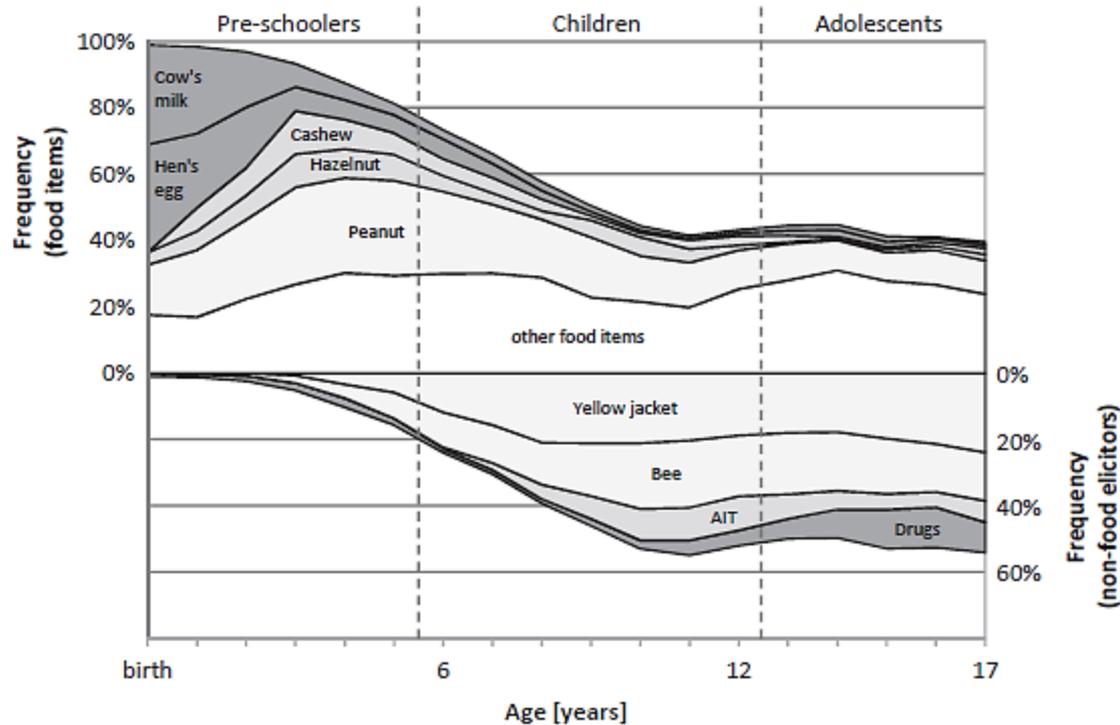


- Kinder
 - Kuhmilch, Erdnuss, Baumnüsse
- Erwachsene:
 - Schalentiere, Früchte, Gemüse ...
Soller et al. JACI 2012;130:986-8
- Genaue Daten über NMA fehlen in rund 90% aller Länder
Prescott et al. WOA-Journal 2013;6:21

Anaphylaxie bei Kindern & Jugendlichen

Europäisches Anaphylaxie Register

Grabenhenrich et al. JACI 2016;137(4):1128-37



Nahrungsmittelallergie

Kulturelle Beziehung



- Milch ⇒ Europa
- Sellerie ⇒ Mitteleuropa
- Fisch ⇒ Skandinavien
Spanien, Japan
- Krevetten ⇒ Küstenregionen
- Erdnuss ⇒ Nordamerika
- Reis ⇒ Asien
- Hirse ⇒ Afrika
- Sesam ⇒ Israel

Nahrungsmittelallergie

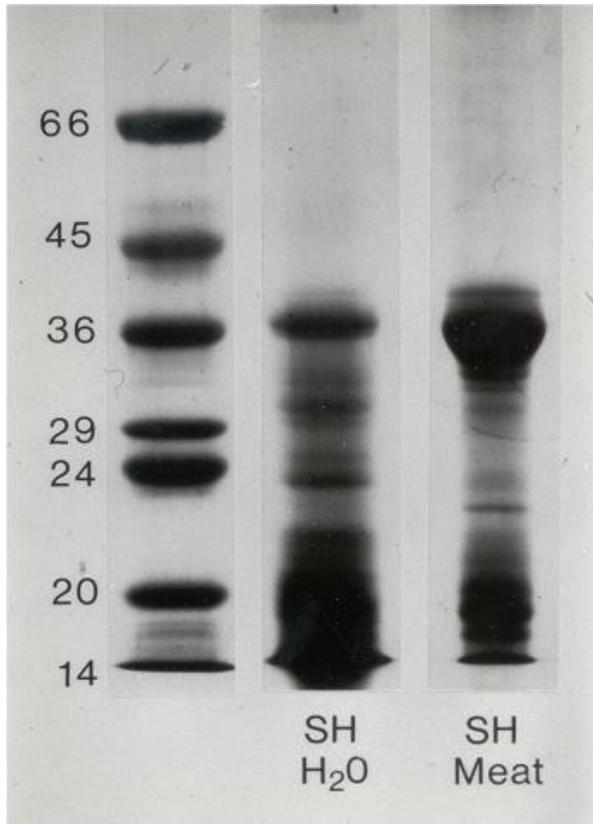
Sensibilisierungswege



- Essen/Ingestion
 - Hitze- und/oder verdauungsstabil
- Inhalation/Einatmen
 - Wichtigste Route
 - Kreuzreaktive Allergene
 - Meist hitze- und verdauungsstabil
- Kontakt (transkutan)
 - Chronische Hautbarriere-Schädigung (Ekzeme)

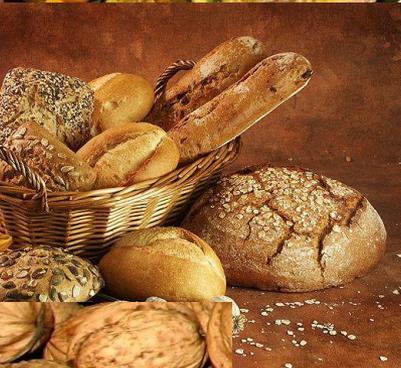
Nahrungsmittel-Allergene

Nahrungsmittel-Allergene

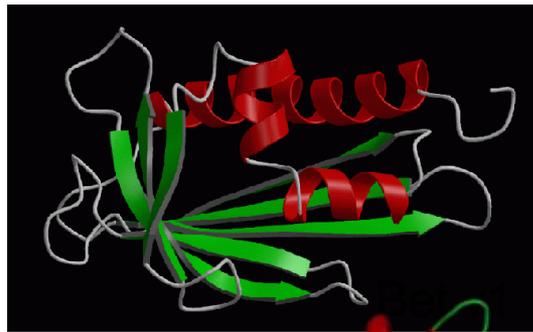


- Wasserlösliche Glykoproteine
- MG 10-60 kD
- Bindung spezifischer IgE
 - Kreuzreaktionen
- Stabile - instabile Proteine
 - Verdauung
 - Erhitzung

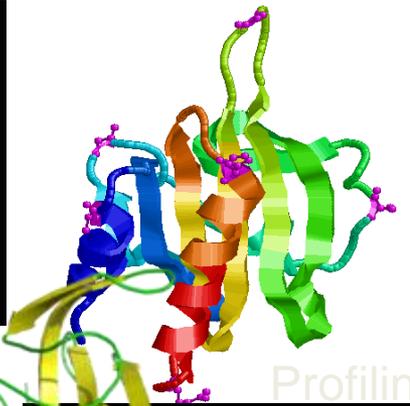
Nahrungsmittel



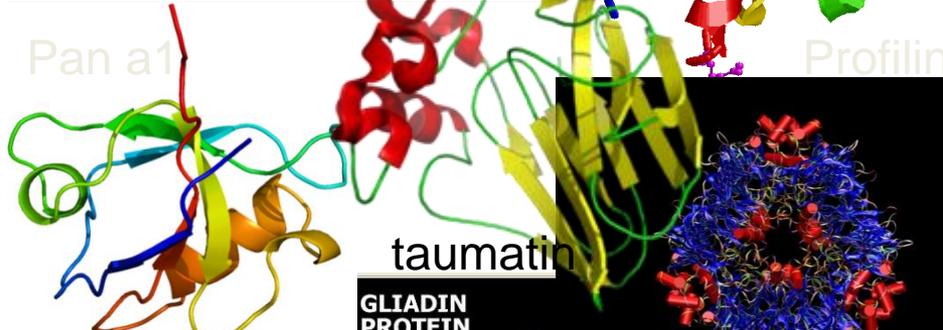
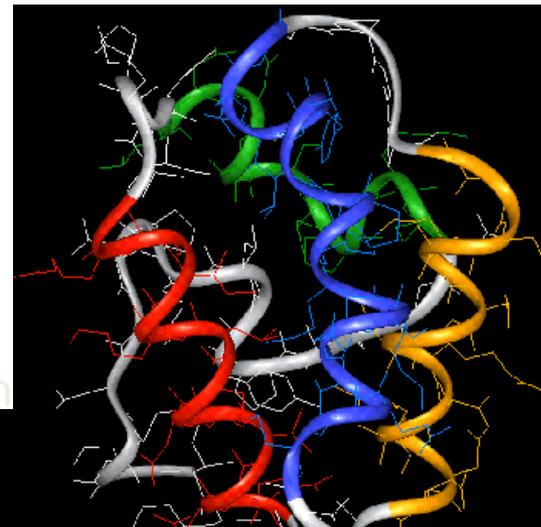
Nahrungsmittel-Allergene



Pan a1

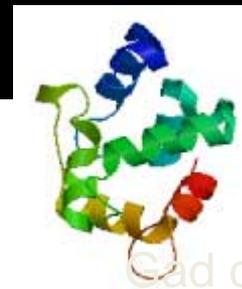
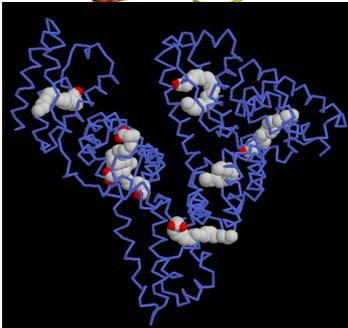


Profilin

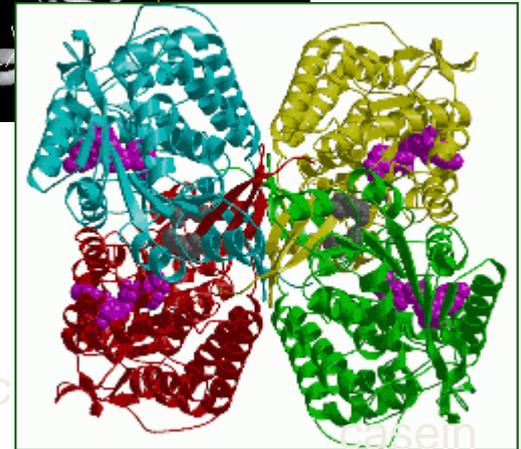


taumatin

GLIADIN
PROTEIN
IN 3-D



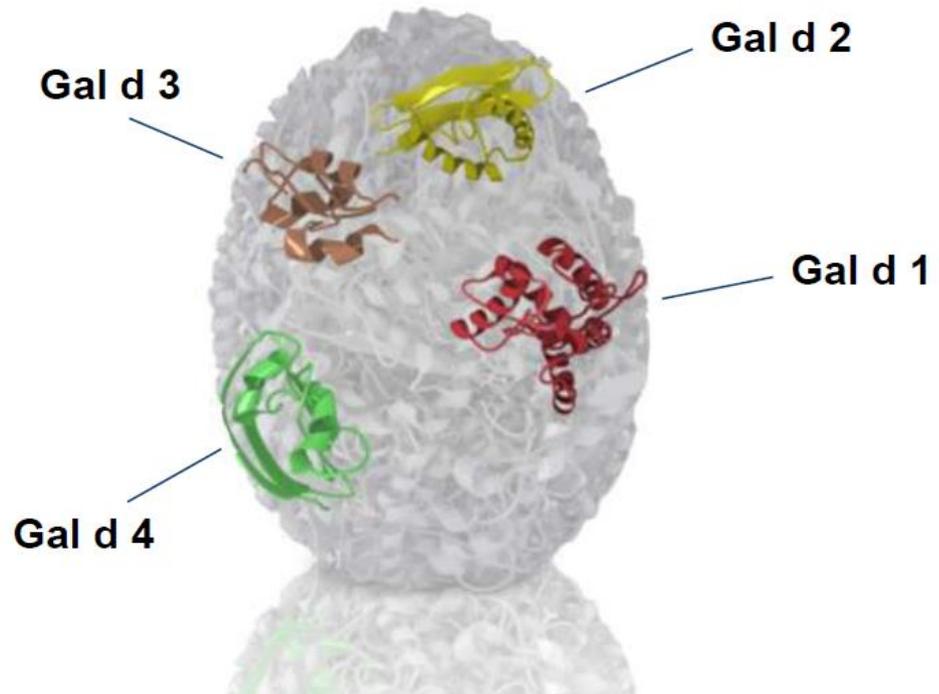
Cad c



Casein

Allergenkomponenten im Ei

- Ovomucoïd – Gal d 1
- Ovalbumin – Gal d 2
- Ovotransferrin – Gal d 3
- Lysozyme – Gal d 4
- Livetin – Gal d 5



Nahrungsmittelallergie Hühnerei



- Oft Primärsensibilisierung
 - Indikator für spätere HSM
- Häufigkeit ~ 2% Kinder
- Meistens Eiklar-Proteine
 - Ovomucoid (Gal d 1) – hitzestabil
 - Ovalbumin (Gal d 2) – hitzelabil
 - Conalbumin (Ovotransferrin) Gal d3
 - Lysozyme (Gal d4)
- Erwachsene (Dotter) → „*Bird-egg syndrome*“
 - *Lysozym (Konservierungsmittel)*
 - *Bäckerei, Käse, Augentropfen*

Nahrungsmittelallergie

Kuhmilch

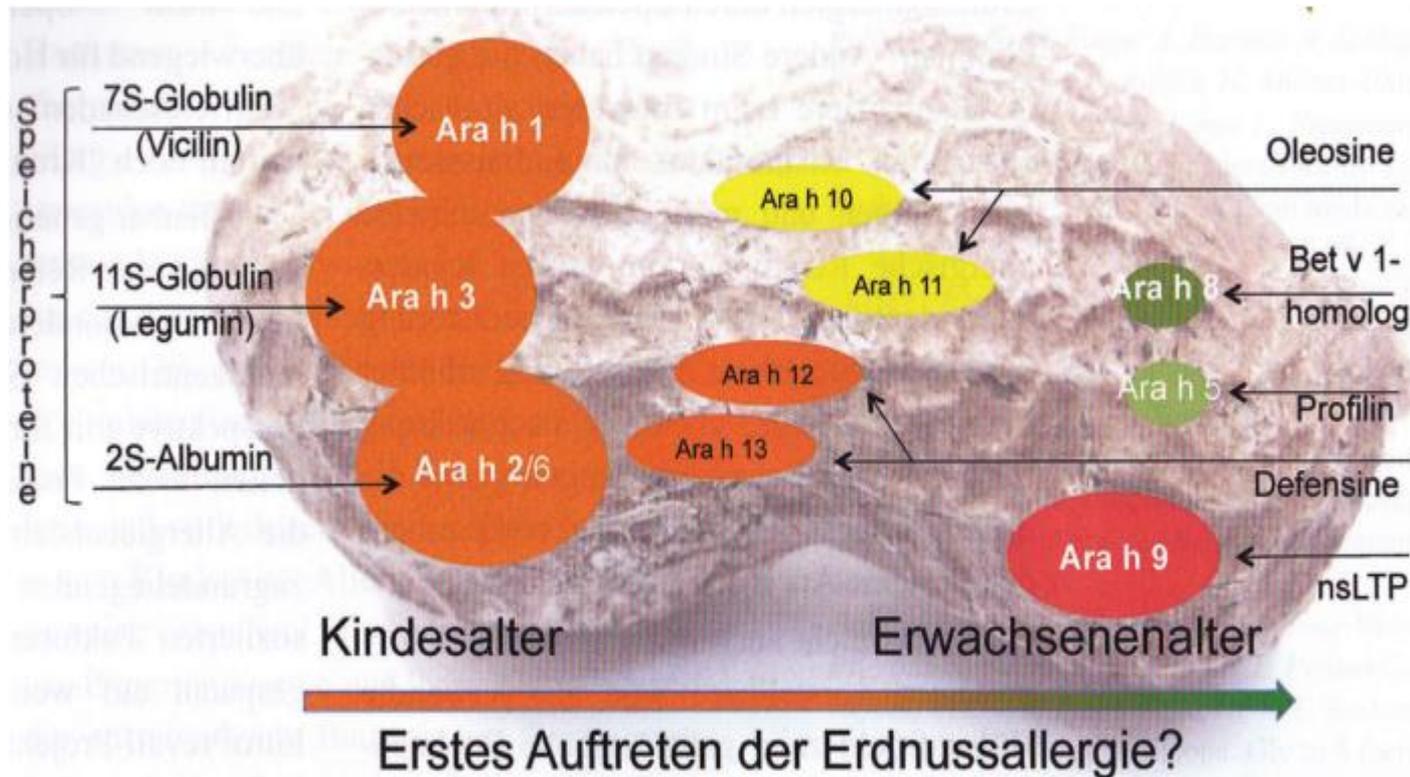


- Häufigste NMA bei Kleinkindern
 - Sehr selten bei Erwachsenen
- Molke-Proteine (meisten Kinder)
 - α -Lactalbumin (Bos d 4)
 - β -Lactoglobulin (Bos d 5)
 - Speziesspezifisch
 - Hitzelabil
- Kasein (Bos d 8)
 - *Hitzestabil*
 - *Alle Milchen werden nicht vertragen*
- *Falls beim Säugling eine Milchallergie feststeht, ist auf Elementarnahrung umzustellen. Hypoallergene Milch ist allergen!*

Potenzieller Beginn einer Erdnussallergie

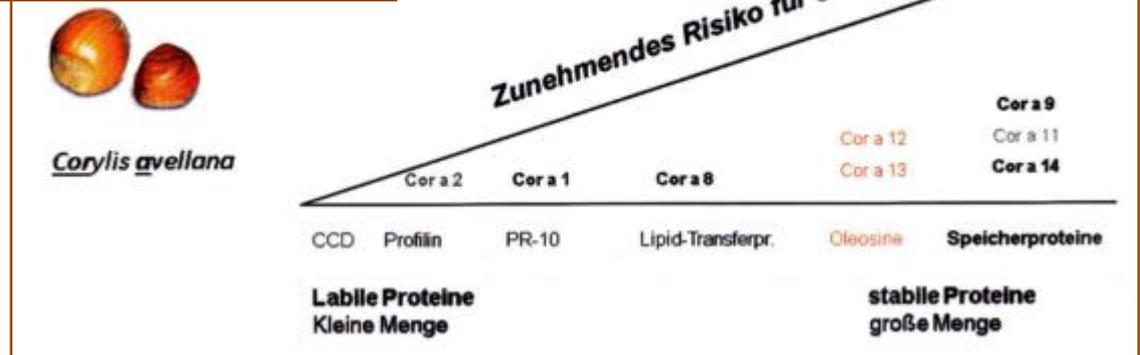
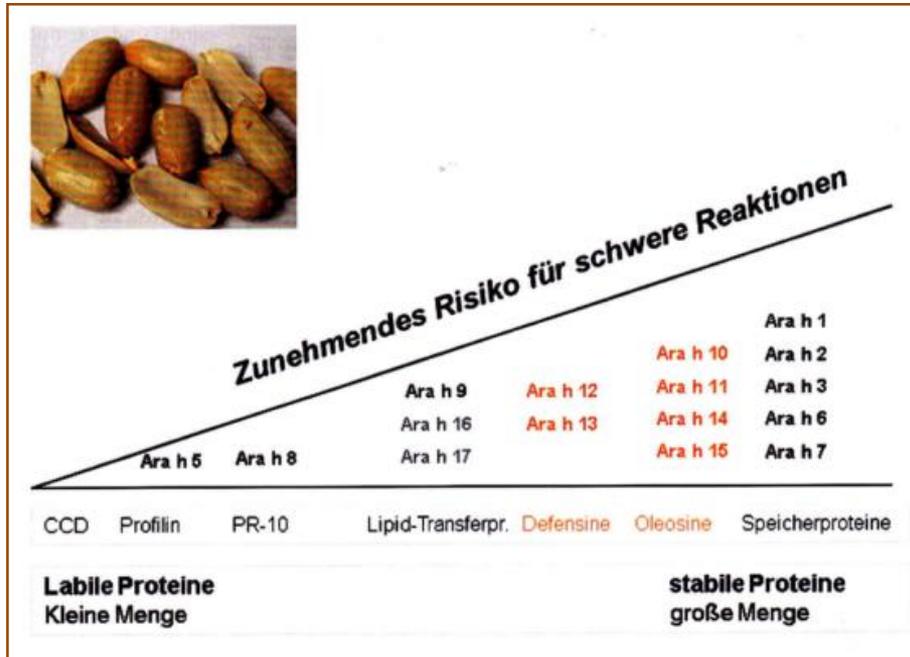
Ballmer-Weber BK et al. Allergy 2015;70:391-407

Kleine-Tebbe J. Allergologie 2015;38:367-71



Molekulare Diagnostik

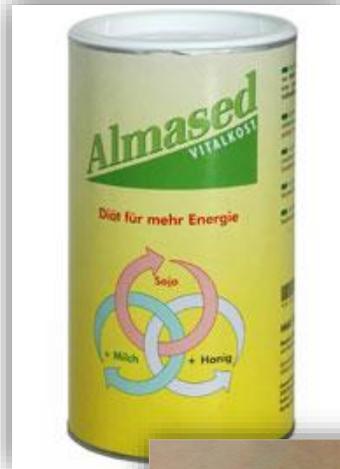
Jappe & Kuehn. *Allergologie* 2016;39 (9):425-38



Corylis avellana

Almased® für Gewichtsreduktion

Ms A. J. 1952



- Almased® täglich 1 EL
 - Nach 1. Einnahme → Augenschwellung
 - OAS nach jedem EL!
 - 3. Woche: 20 min. nach Einnahme
Akute Rhinitis, Gesichtsschwellung,
rote Augen und progressive Dyspnoe
 - Bürgerspital Solothurn
- +++ Birke, ++! Almased, ++ Soja
- Bet v1 7.31 kU/l (3)
- Gly m4 2.97 kU/l (2)

Fleisch-induzierte Anaphylaxis

Jacquet et al. JACI 2009;124:603-5



16 % + 38 % der Rind-/Schweinefleisch-sensibilisierten Kinder weisen IgE gegen Gelatine auf (→ Kreuzreaktion)

Bogdanovic et al. JACI 2009;124:1108-10

- Symptome (Urtikaria) Stunden nach Essen von Fleisch
- IgE gegen Kohlenhydrat: Galactose- α -1,3-galactose (α -gal)
Chung et al. NEJM 2008;358:1109-17
Commins et al. JACI 2009;123:426-33
- Zeckenbisse (*Ixodes ricinus*)
 - α -gal im Darm
 - Blutgruppe: B-negative
Hamsten et al. Allergy 2013;68:549-52
Kennedy et al. Pediatrics 2013;131:e1545-52
Mullins et al. JACI 2012;129:1334-42

Menge eines Nahrungsmittels

Ballmer-Weber B. Allergologie 2016; 39:396-401



0.2mg

0.4mg

↑
OAS

1.0mg

5.0mg

↑
Erbrechen, Nesselfieber, Atemnot

50mg

↑
OAS, Angioödem

100mg

↑
OAS, Flush, Zittern

400mg

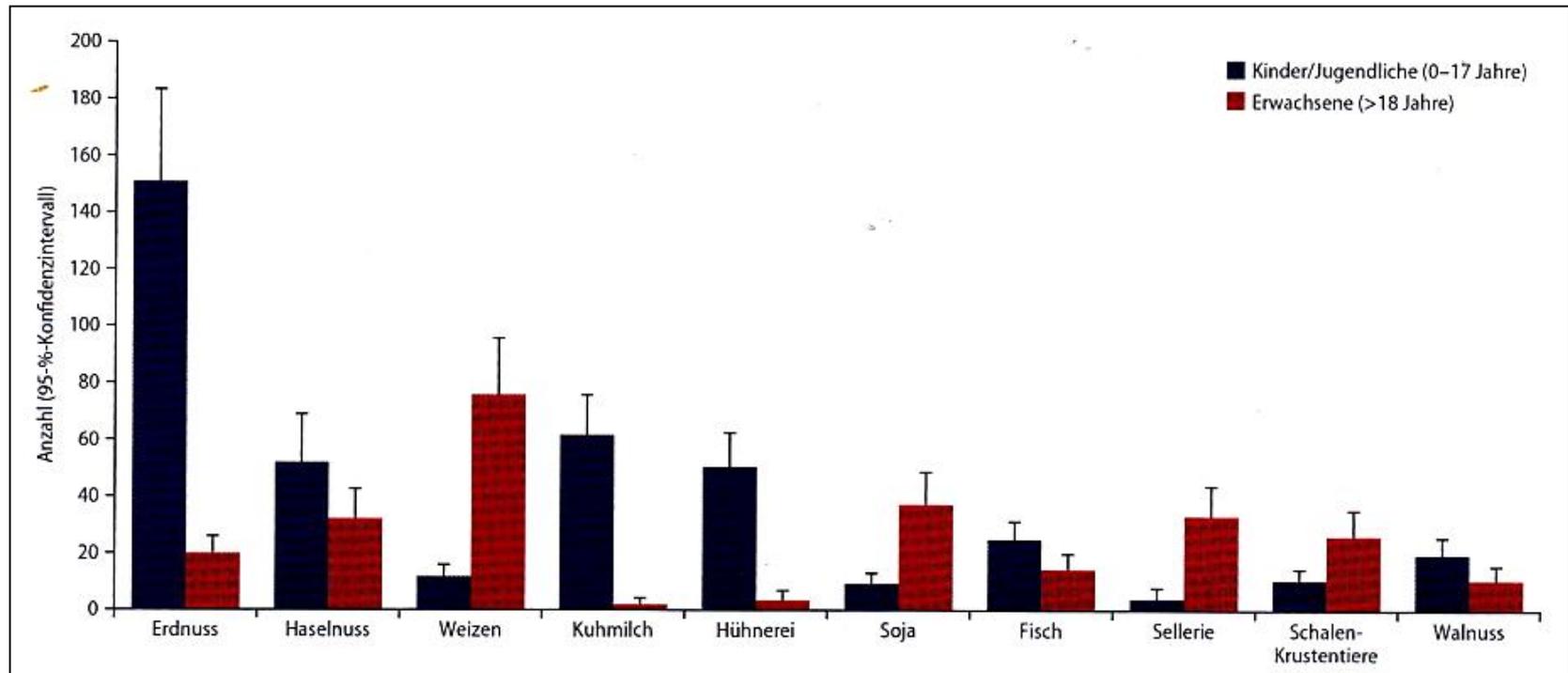
Viele Köche ...

Auslöser Nahrungsmittelallergie

Altersgruppen

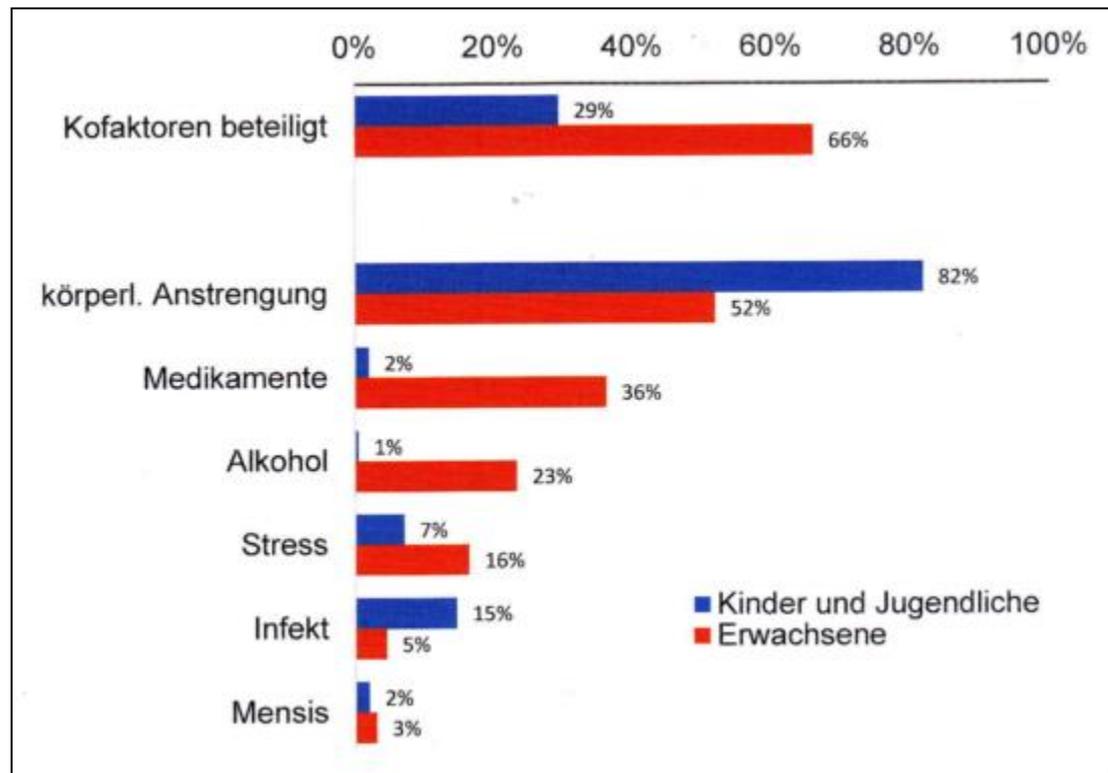
Worm M et al. Dtsch Arzteblatt Int 2014;111: 367-75

Worm M et al. Allergo J Int 2015;24:256-93



Häufigkeit von Kofaktoren bei NMA-Anaphylaxie

Worm et al. Allergologie 2016;39:390-5



Datenauswertung für Deutschland, Österreich und Schweiz 2006-2015

Symptome

Letzte Hoffnung – „NM-Allergie“

Nicht anderweitig erklärbare Störungen



- Müdigkeit, Abgeschlagenheit
- Kopfschmerzen, Migräne
- Blasse Gesichtsfarbe (Anämie)
- Benommenheit
- Schlaflosigkeit, Schlafstörungen,
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Hyperaktivität bei Kindern
- „chronic fatigue syndrome“
- Chronische Blähung, Rülpsen
- Bettnässen
- Erhöhte Temperatur

Nahrungsmittelallergie

Spektrum der Symptome



1. Enorale, lokale Symptomatik (OAS)
 - ~ Hitze- und verdauungslabile
2. Systemische Reaktionen
 - Kutan, mukosal (Urtikaria, Angioödem)
 - Respirationstrakt (Bronchospasmus)
 - Gastrointestinal (Vomitus, Diarrhoe)
 - Anaphylaxie/Schock

Orales Allergie Syndrom



- Das häufigste NMA-Symptom!
 - Warnzeichen!
- 20 – 90 % nach dem Essen: *Früchte, Gemüse, Nüsse*
 - Abhängig von Herkunft
- Zunahme von 17 → 58%
 - Deutschland 1979 bis 1994

Oertmann et al. Allergologie;1997:611-9

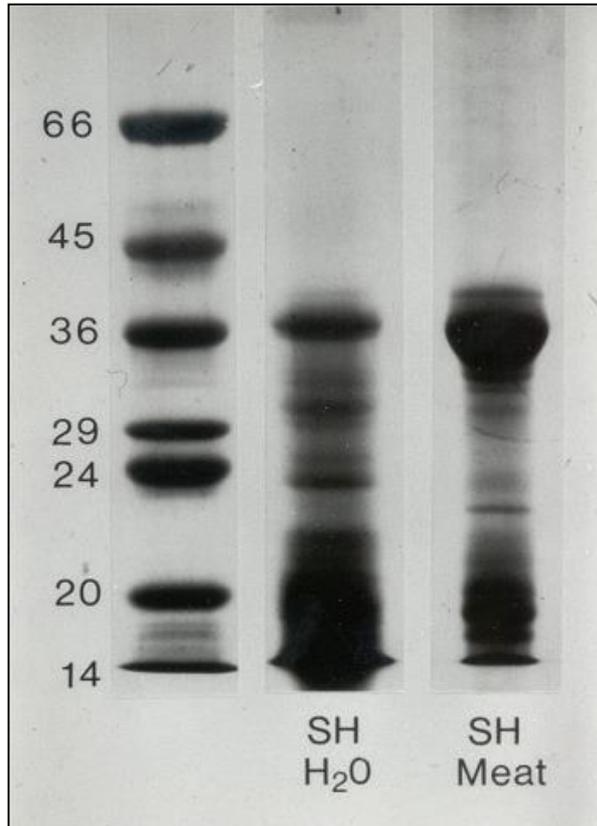
Nahrungsmittelallergie

Klassifikation

Klassifikation

Worm et al. Allergo J Int 2015; 24: 256-93

Pichler WJ. Allergologie 1998



- Primäre NMA
 - Folge meist gastrointestinaler Sensibilisierungen
 - Vorwiegend stabile NM-Allergene (Glykoproteine)
 - Säuglinge & Kleinkinder (Typ A)
 - Erwachsene ohne Atopie (Typ C)
 - PPI-Therapie

- Sekundäre NMA
 - Sensibilisierung gegen Aeroallergene
 - Kreuzallergien
 - Jugendliche & Erwachsene (Atopiker)

Tibor V. 1998

Typ A (Säugling, Kleinkind)

Pichler WJ. Allergologie 1998



- 6 Monate gestillt
 - Beikost nach 4 Monaten mit Kartoffeln, Apfel...
 - Keine Kuhmilch, selten Joghurt
- Unmittelbar nach ½ Löffel Erdbeerjoghurt:
 - Gesichtsrötung, Husten, Lippenschwellung, Urtikaria
- 2 ähnliche Episoden nach Nature-Jogurt, Quark

Frau K.C. 1974

Typ B (Schulalter, Erwachsene)



- Birchermüsli mit frischen Erdbeeren
- 30 Min später
 - Juckreiz an Lippen, Schwellung und Rötung am Hals
- Fuhr mit dem Auto nach Hause
 - Zunehmende Dyspnoe, generalisierte Urtikaria
- Natel: Notfallarzt (5 Min.) : Soporös, Puls 46, BD ?, Erstickungsangst, Zyanose
 - Adrenalin 1mg, Tavegyl und UCH iv.
- Leichte saisonale ROS im Frühjahr

Herr B.E. 1960

Typ C (Erwachsene, Nicht-Atopiker)



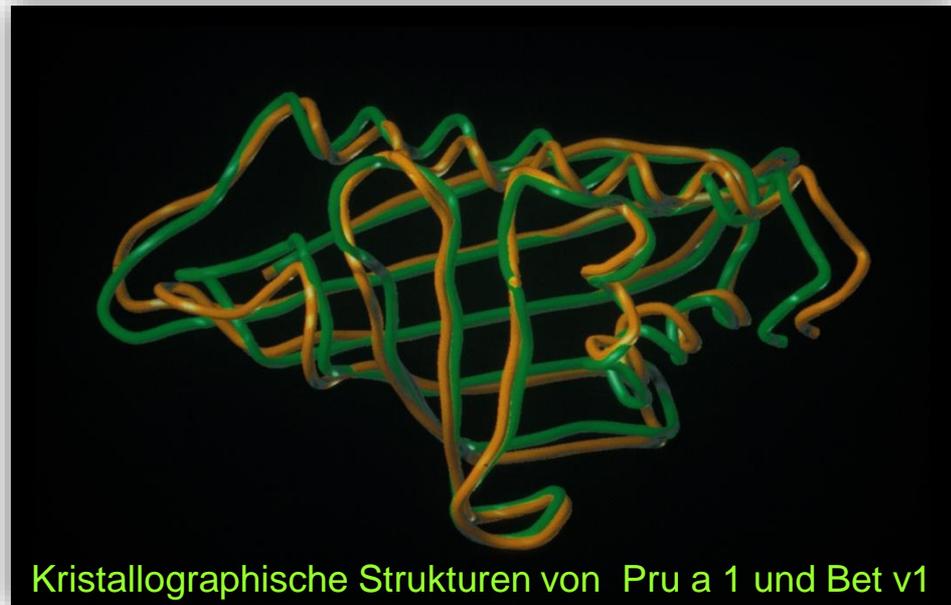
- Während des Essens eines selbst-gefischten und –zubereiteten Egli's
 - Nausea, Brechreiz, Juckreiz an Handinnenflächen, Haarboden, Fusssohlen
 - Körperrötung und Quaddeln am Stamm
 - Imperativer Stuhldrang
 - Schwächegefühl
- Erholung nach 4 Stunden
- Ähnliche, weniger ausgeprägte Episode vor 1 Woche (Selbstversuch)
- Keine Atopie

Kreuzreaktionen

Nahrungsmittelallergie

Kreuzreaktion von IgE Antikörpern

- Homologe (ähnliche) Eiweisstrukturen zwischen Aeroallergenen (z.B. Pollen) & Nahrungsmittel
 - AS-Sequenzidentität $\geq 50\%$
- Reaktionen meist auf mehrere Nahrungsmittel



Nahrungsmittelallergie

Klinische Entitäten



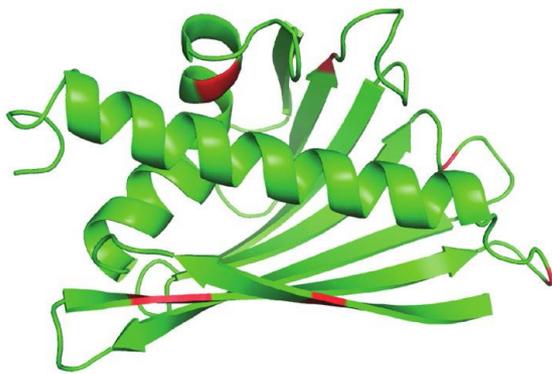
- Birkenpollen-Nuss-Obst ...
- Beifuss-Sellerie-Gewürz ...
- Gräser-Erdnuss-Tomate ...
- Milben-Schalentier ...
- Latex-Frucht
- Vogel-Ei
- Katzen-Schweinefleisch
- Ficus benjamina – Feige

Pollenassoziierte NMA - PR-10 Proteine

Ramesh/Liebermann. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119:111-19

Hitze- und verdauungslabile Proteine

Primäre Sensibilisierung	Sekundäre Sensibilisierung
Bet v 1 (Birke)	Cor a 1 (Haselnuss)
Que a 1 (Eiche)	Mal d 1 (Apfel)
	Dau c 1 (Karotte)
	Api g 1 (Sellerie)
	Ara h 8 (Erdnuss)
	Pru p 1 (Pfirsich)
	Gly m 4 (Soja)
	Pru av 1 (Kirsche)
	Fra a 1 (Erdbeere)
	Pru du 1 (Mandel)



*Ahammer et al. Biomol NMR
Assign 2017;11:231-4*

Pollenassoziierte NMA - LTProteine

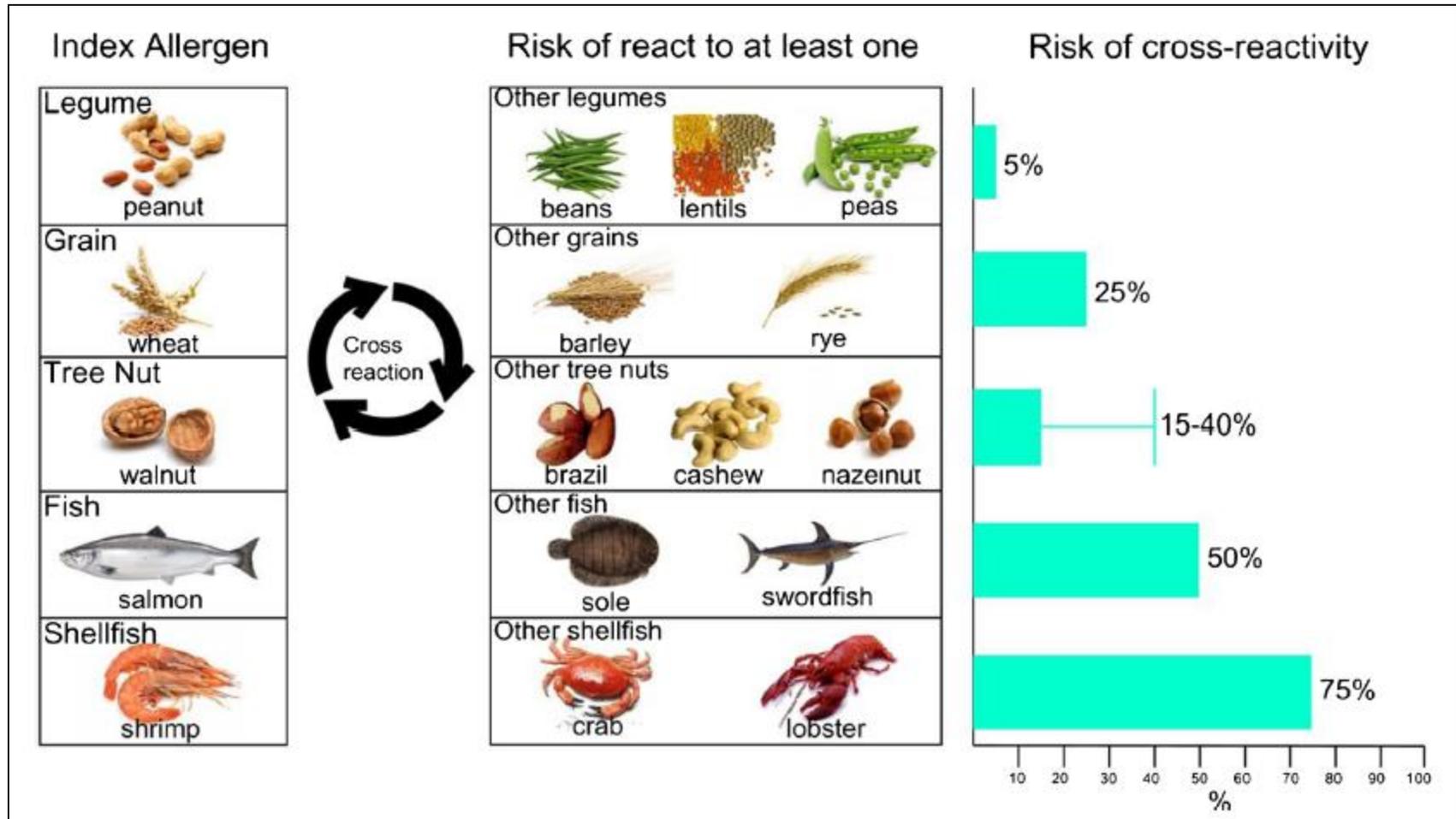
Ramesh/Liebermann. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119:111-19

Primäre Sensibilisierung	Sekundäre Sensibilisierung
Amb a 6 (Traubenkraut)	Act d 10 (Kiwi)
Art v 3 (Beifuss)	Mal d 3 (Apfel)
	Cor a 8 (Haselnuss)
	Jug r 1 (Walnuss)
	Ana o 3 (Cashew)
	Hev b 12 (Latex)
	Gly m 1 (Soja)
	Ara h 9 (Erdnuss)
	Pru p 3 (Pfirsich)
	Rub i 3 (Himbeere)
	Vit v 1 (Weintraube)
	Tri a 14 (Weizen)

*Mothes-Luksch N et al.
Pru p 3, a marker allergen for lipid transfer protein sensitization also in Central Europe.
Allergy 2017; 72: 1415–8*

Häufigkeit von Kreuzreaktionen innerhalb derselben NM-Familie

Ho et al. Clin Rev Allerg Immunol (2014) 46:225–240 (Sampson/Sicherer)



Bizarre Food - „Fleisch“ von morgen

Broekman et al. JACI 2016; 137: 1261–3

majority of shrimp-allergic patients are allergic to mealworm



*1417 Insektenarten, die weltweit
in 113 Ländern gegessen werden*

- Eiweissquellen
 - Seit 1. Mai 2017 in der Schweiz
 - Heuschrecken, Mehlwürmer, Grillen
 - Andere Länder, andere Kostbarkeiten
 - Skorpione
 - Bambus Würmer
 - Dung Käfer
 - Termiten
 - Ameisen
 - Kakerlaken
 - Seiden Würmer Larven
 - Wespenlarven
- **Nudeln mit Mehlwurm-Topping**
- **Bananen-Wurm-Brot**
- **Käfersülze**

Diagnostik

Diagnostik der Nahrungsmittelallergie



- Anamnese

- Klinik

- Teste

- Hautteste

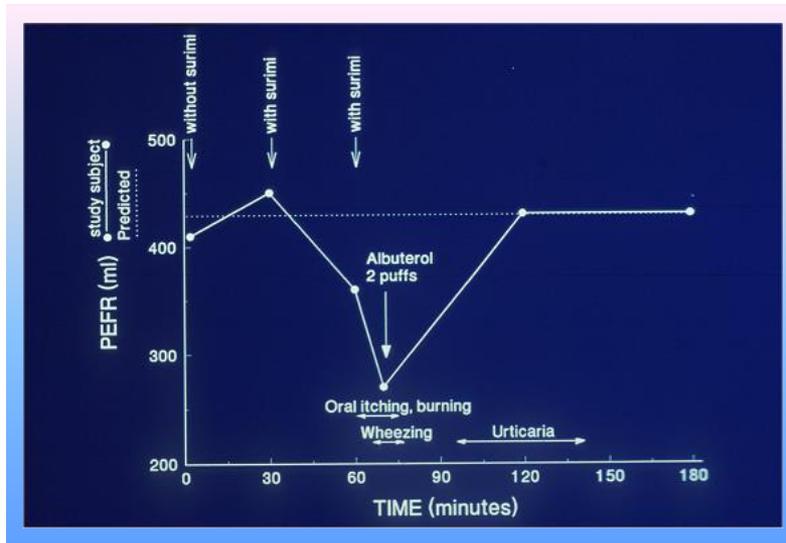
- Spezifische IgE

- Provokationen



Nahrungsmittelallergie

Diagnostik - Provokationsteste



- Optionen
 - offen
 - einfachblind
 - doppelblind
- Goldstandard DBPCFC
 - positiv 30-40 %
 - negativ >50 % selbst wenn SPT/sIgE positiv sind!

Musmand et al. JACI 1996;98:697-699

Behandlungsoptionen

Nahrungsmittelallergie

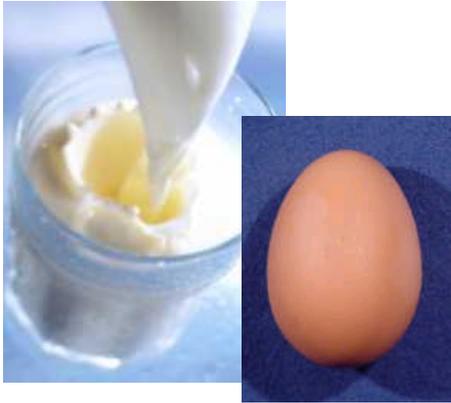
Therapiemöglichkeiten



- Elimination – Karenz – Meiden
- Symptomatisch (Medikamente)
- Spezifische Immuntherapie
- Patientenschulung

Nahrungsmittelallergie

Natürlicher Verlauf



- Günstige Form (Typ A bei Kindern)
 - Kuhmilch, Hühnerei, Soja, Weizen
 - 50% werden tolerant <1 Jahr
 - 95% werden bis zur Pubertät tolerant



- Ungünstige Form
 - Erdnuss, Baumnüsse, Fische
 - Lebenslange Persistenz?
- IgE Hühnerei >50 kU/l (Ø Toleranz)

Savage et al. JACI 2007;120:1413-7

Hypoallergene Äpfel



*Gräfin Goldach,
Obst & Garten | 12 | 2015*

*Allergikerfreundliche Sorten
Rote Alkmene, Gloster
etwas weniger Freiherr von Berlepsch*

- ~ 20'000 Apfelsorten
- Santana (NL, Kreuzung)
 - Äpfel mit hohem Polyphenolgehalt («Säure») sind für Allergiker meist verträglicher als solche mit niedrigem Gehalt
- Mal d1
 - Hitzelabil
- Mal d3 (Schalennah)
 - Geschälte Früchte werden vertragen
 - Hitzestabil

Notfallmedikamente

Nahrungsmittelallergie



- Patienten mit einer Allgemeinreaktion wie Atemnot, Gesichtsschwellung, Kollaps, Blutdruckabfall sollten im Besitz von Notfallmedikamenten sein



- Die Notfallbehandlung einer allergischen Reaktion ist stereotyp

1. Adrenalin

2. Antihistaminikum

3. Kortikosteroid

Nahrungsmittelzusatzstoffe

Unverträglichkeitsreaktionen

- Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Säuerungsmittel, Gelier-, Verdickungs-, Feuchthaltemittel, Emulgatoren, Süßstoffe (E-Nummern)
- Unverträglichkeitsreaktionen selten
- Tartrazin
 - E102 (Azofarbstoff)
- Sulfite
 - Asthmatische Reaktion in ~ 5% Asthmatiker
- Natürliche Zusatzstoffe
 - Annatto (E160), Carmin (E120), Safran; Erythriol; 1,2,3,4-Butanetetrol

Nahrungsmittelallergie

Patientenschulung



- Kennen der kausalen Allergene
 - Lesen von Produkteinhalten
- Keine selbstaufgelegte Diäten
 - Kenntnis von Kreuzreaktionen
- Achten auf Warnsymptome
 - Orale Allergie Symptome
 - Symptomenablauf (Juckreiz)
- Notfallmedikamente
 - Tabletten (Zeitintervall)
 - Autoinjektor
 - Instruktion
 - Evtl. Allergieausweis

Nahrungsmittelunverträglichkeit

Take Home Message



- Beschwerden beim/nach dem Essen sind vielfältig
- Allergien sind seltener
 - Mechanismen nachweisbar
 - Meist assoziiert zur Atopie
 - Kreuzreaktivität
- Symptome von mild (OAS) bis lebensbedrohlich (Anaphylaxie)
- Diagnose
 - Allergologische Abklärung