

# Update Allergologie im Kindesalter

## Update allergology in childhood

### Autoren

Nicola Wagner, Michael Sticherling

### Institute

Hautklinik, Universitätsklinik Erlangen

### Schlüsselwörter

Nahrungsmittelallergie, Medikamentenallergie, eosinophile Ösophagitis-Kontaktallergie

### Key words

Food allergy, drug allergy, eosinophilic esophagitis-contact allergy

eingereicht 06.09.2018

akzeptiert 12.09.2018

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0918-1275>

Kinder und Jugendmedizin 2019; 19: 247–256

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1617-0288

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Nicola Wagner

Hautklinik

Universitätsklinik Erlangen

Ulmenweg 18, 91054 Erlangen

Tel.: 09131 85–33161; Fax: –32724

Nicola.wagner@uk-erlangen.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Allergologische Erkrankungen im Kindesalter manifestieren sich mit diversen Symptomen. Das zunehmend breitere Spektrum verfügbarer spezifischer IgE auf rekombinante Allergene verbessert die Diagnostik und die Beurteilung ätiologischer Zusammenhänge einer allergologischen Symptomatik. Nahrungsmittelassozierte Allergien und Intoleranzen nehmen zu und erfordern, insbesondere im Kindesalter, eine rasche Aufklärung des auslösenden Allergens. Die Empfehlungen zur allergologischen Diagnostik bei Arzneimittelallergie-/unverträglichkeit stehen als deutsche SK2-Leitlinie zur Verfügung. Ekzematöse Hautveränderungen können neben Atopie-assoziierten Ekzemreaktionen auch auf Kontaktallergien zurückzuführen sein, weshalb auch neue Kontaktallergene, wie Isobornylacrylat, in kontinuierlich messenden Glukosesensoren, differenzialdiagnostisch bedacht werden sollten.

### ABSTRACT

Allergologic diseases in childhood present with various clinical symptoms. The broadening spectre of specific IgE to recombinant allergens refines diagnostic tools and helps to understand aetiological relationship of allergic symptoms. Food-associated allergies and intolerances are increasing and require, especially in childhood, a rapid clarification of the culprit allergen. Recommendations in diagnostics of drug allergy are summarized in a recent German guideline. Eczema often is atopy associated but might be the clinical symptom of contact allergy. New emerging contact allergens, as isobornylacrylate in continuous glucose monitoring devices, should be taken into account.

## Einleitung

Symptome allergischer Erkrankungen im Kindesalter sind häufig und vielfältig. Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien (gesichert durch doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation) liegt bei 4,2% bei Kindern [29] im Gegensatz zu 3,7% bei Erwachsenen [40]. Mithilfe der molekularen Allergiediagnostik werden die Beurteilung möglicher Zusammenhänge zwischen pollenassoziierten und gastrointestinal erworbenen Nahrungsmittelallergien sowie deren Bewertung hinsichtlich Prognose und Schwere erleichtert. Auch ist eine zunehmende Inzidenz der eosinophilen Ösophagitis in den letzten zwei Jahrzehnten zu beobachten. Bei hartnäckigen Ekzemen in der Kindheit sollte differenzialdiagnostisch an eine Kontaktallergie gedacht werden. Aufgrund der wei-

ten Verbreitung bestimmter Kontaktallergene ist eine diagnostische Abklärung wichtig.

## Rhinokonjunktivitis allergika und Asthma bronchiale

Anamnestisch sind die Ausprägung der klinischen Beschwerden, das zeitliche Auftreten im Jahresverlauf und die Bestandsdauer wichtig. Zur weiteren Diagnostik werden Pricktestungen mit den Aeroallergenen eingesetzt, ggf. mit einer Reduktion auf die meist auslösenden Leitallergene (Birken-, Gräser-, Beifußpollen, Hausstaubmilben, [Tier-] Katzenepithelien). Ergänzend kann eine Be-

stimmung der spezifischen IgE im Serum durchgeführt werden. Zur genaueren Evaluation des Sensibilisierungsprofils, insbesondere zur Frage der Sensibilisierung gegenüber Major- oder Minorallergenen, steht die Komponenten-basierte Allergiediagnostik zur Verfügung. Diese hilft möglicherweise, den zu erwartenden Erfolg der SIT einzuschätzen. Verlaufen bei eindeutig hinweisender Anamnese serologische Untersuchungen und Hauttestverfahren negativ, kann ergänzend eine nasale Provokationstestung durchgeführt werden. Hierfür muss zuvor ein ggf. bestehendes Asthma bronchiale suffizient eingestellt sein.

Zur kausalen Therapie stehen subkutane und sublinguale Therapieverfahren, sowohl zur präseasonalen Anwendung in mindestens 3 aufeinanderfolgenden Jahren als auch zur ganzjährigen Behandlung, zur Verfügung. Gemäß den Empfehlungen des Pediatric Committee (PCO) der European Medicines Agency (EMA) wird der Beginn erst ab dem 5. Lebensjahr empfohlen. Um eine Reduktion von Neusensibilisierungen zu erreichen und ein vermindertes Risiko für die Entwicklung eines Asthma bronchiale zu erzielen, wird eine frühe Indikationsstellung im Sinne einer Sekundärprävention favorisiert. Die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie wird derzeit auf folgende Mechanismen zurückgeführt:

- die Induktion von überwiegend IgG4-Antikörpern, die die Allergen-vermittelte Immunantwort blockieren,
- die Freisetzung von antiinflammatorischen Zytokinen sowie
- die Aktivierung immunmodulierender regulatorischer T-Zellen (T-reg) [25].

Saisonale und perenniale Allergene sollten nicht gemischt werden. Bei Hausstaubmilben-Allergikern kann zunächst die Effektivität allergenreduzierender Maßnahmen im Haushalt inklusive eines Encasings über 3 Monate beobachtet werden, bevor die Indikation zu einer SIT gestellt wird [18]. Für Allergiker gegenüber Tierallergenen ist eine Karenz erforderlich, nur in Ausnahmefällen wird individuell über eine SIT entschieden [25].

## Insektengiftallergien

Neben Nahrungsmitteln sind Insektengifte die häufigsten Anaphylaxie-Auslöser im Kindesalter. Zur Frage der Indikation einer spezifischen Immuntherapie ist der Nachweis einer IgE-vermittelten Reaktion notwendig. IgE-vermittelte Sensibilisierungen gegenüber Insektengift im Serum lassen sich bei Kindern in bis zu 50 % feststellen. Die Indikation zu einer spezifischen Immuntherapie/SCIT gegen Insektengift wird jedoch in der Regel in Zusammenschau von Anamnese, serologischen Ergebnissen und Hauttestungen gestellt. Ab einem Anaphylaxie-Schweregrad > II (Ring/Messmer) oder einer stattgehabten Anaphylaxie Grad I mit besonderen Risikofaktoren/Einschränkung der Lebensqualität besteht die Indikation zu einer SCIT (subkutanen Immuntherapie) [28]. Traten in zeitlichem Zusammenhang zum Stichereignis lediglich Hautsymptome auf, kann bei Kindern die Indikation einer spezifischen Immuntherapie in Abstimmung mit den Eltern optional erwogen werden (abhängig von individuellen Risikofaktoren, Expositionen, Lebensumständen etc.), da es in Verlaufsstudien nur bei ca. 20 % der Patienten erneut zu systemischen Symptomen nach einem weiteren Insektenstichereignis kam, ohne dass sich der Schweregrad der Anaphylaxie erhöhte [28, 39].

Die genaue Stichanamnese umfasst Stichlokalisation, Beobachtung zum Verbleib des Stachels/Giftapparates, genaue Abfolge der Reaktionsart und nähere Informationen zur Umgebung im Rahmen des Stichereignisses (Schwimmbad, Blumen/Speisen/Getränke in der Nähe, bei Imkern etc.), Jahreszeit sowie die notärztliche Therapie.

Gesamt-IgE, spezifisches IgE für Bienen- und Wespengift, (ggf. auch Hummel- oder Hornissengift) sowie die Mastzelltryptase sollten, wenn möglich, direkt nach dem Stichereignis und (2-) 4 Wochen später bestimmt werden. Das spezifische IgE gegenüber dem auslösenden Insektengift wird durch das Stichereignis geboostert, sodass anhand des Verlaufes das auslösende Insekt in der Regel besser eingegrenzt werden kann. Die Patienten können oft Bienen und Wespen nicht sicher unterscheiden. Die Tryptase ist ein Risikomarker für schwere allergische Reaktionen und ist insbesondere bei Mastzellerkrankungen erhöht. Zeigen sich Sensibilisierungen gegenüber Bienen- und Wespengift, können die spezifischen IgE gegen kreuzreagierende Kohlenhydratepitope, sog. CCD (cross reactive carbohydrate determinants) ergänzend bestimmt werden. Als Screening für eine Reaktion auf die Kohlenhydratepitope dienen die spez. IgE gegen MUXF3 (CCD von Bromelain) und die Meerrettichperoxidase. Zur genaueren Differenzierung stehen im Rahmen der molekularen Allergiediagnostik als Markerallergene für Bienengiftallergiker rekombinantes Api m 1, (ggf. Api m 2, Api m 10) und für Wespengift Ves v 1 und Ves v 5 zur Verfügung [4].

Bestand anamnestisch eine systemische IgE-vermittelte Reaktion auf einen Insektenstich, wird ergänzend eine Hauttestung mit Bienen- und Wespengift mittels Pricktest oder Intradermaltest (0,001; 0,01; 0,1 und 1,0 µg/ml) durchgeführt [28].

Resultiert hieraus keine eindeutige Zuordnung der Diagnostik zum auslösenden Insektengift, ist in speziellen Zentren der Basophil-Aktivierungstest durchführbar.

Ein Notfallset bestehend aus einem Kortikosteroid, bei Kleinkindern z. B. Rectodelt® Suppositorien (100 mg Prednison), bei älteren Kindern einem flüssigen Steroid wie z. B. Celestamine N Liquidum® (Betamethason), einem vorzugsweise flüssigen Antihistaminikum (z. B. Fenistil® (Dimetinden) oder Cetirizin Tropfen (ohne Alkohol) und gewichtsadaptiert, einem Adrenalin-Pen, sollte rezeptiert werden.

## Nahrungsmittelallergien

### IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie

Unterschieden werden primäre und sekundäre Nahrungsmittelallergien. Die Sensibilisierung primärer Nahrungsmittelallergien erfolgt meist gastrointestinal, insbesondere auf stabile Allergene, wie z. B. Speicherproteine der Pflanzen. Sekundäre Nahrungsmittelallergien werden über die Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen erworben und manifestieren sich infolge strukturverwandter, kreuzreagierender Allergene in den aufgenommenen Nahrungsmitteln [37].

Meist treten innerhalb von Minuten nach Ingestion des verdächtigen Allergens Urtikaria, Angioödem, Erbrechen oder Diarrhöen auf. Gastrointestinale Symptome sind in der Regel innerhalb von bis zu 2 Stunden nach Allergenaufnahme zu beobachten, seltener

sind respiratorische Beschwerden wie Husten, Stridor, Giemen oder kardiozirkulatorische Symptome.

Häufigste Nahrungsmittelallergene im Säuglings- und Kleinkindesalter sind:

- Kuhmilch,
- Hühnerei,
- Weizen,
- Soja,
- Erdnuss,
- Baumnüsse.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen sind pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien häufiger [37].

Zur Diagnostik dienen neben einer ausführlichen Anamnese, der Bestimmung spezifischer IgE, Pricktestung der nativen Nahrungsmittel (bzw. von kommerziellen Nahrungsmittelextrakten) und der aerogenen Leitallergene auch Eliminationsdiäten und verblindete Provokationstestungen. Mithilfe der molekularen Allergiediagnostik ist eine Risikoabschätzung des Sensibilisierungsprofils möglich. Insbesondere eine Sensibilisierung gegenüber den Speicherproteinen der Pflanzen ist klinisch oft mit schweren allergischen Reaktionen verbunden, während beispielsweise die Bet-v-1 (Betula verrucosa, Birke)-homologen Nahrungsmittelproteine hinweisend auf pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien sind. Eine Auswahl wichtiger Allergenkomponenten ist in ▶ **Tab. 1** aufgelistet [36].

Eine bedeutsame Differenzialdiagnose bei verzögert auftretender Soforttypreaktion (ca. 3–6 Std. nach Ingestion) ist die Sensibilisierung auf das Kohlenhydrat Galactose-alpha-1,3-galactose („Alpha-Gal“), enthalten in rotem Fleisch von Säugetieren (nicht Primaten) und in dessen Produkten. Die Sensibilisierung wird meist über Zeckenstiche erworben [17].

### Anstrengungs-induzierte Anaphylaxie auf Nahrungsmittel

Nur die Kombination körperlicher Anstrengung (teils auch andere Kofaktoren wie Infekte, Alkohol, NSAR) mit Ingestion des Allergens führen zu einer anaphylaktischen Reaktion. Am häufigsten ist Weizenmehl der Auslöser dieser selteneren Anaphylaxieform. Zur Diagnostik stehen das spez. IgE für Omega-5-Gliadin (r Tri a 19), für r Tria a 14 bzw. für  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Gliadine zur Verfügung. Möglicher Auslöser kann auch eine Sensibilisierung gegen high molecular weight (HMW)-Gluteninen sein, für deren Diagnostik bisher kein kommerziell erhältlicher Test zur Verfügung steht [12]. Ggf. kann eine stationäre Provokationstestung unter Verwendung von Kofaktoren (körperliche Anstrengung, Azetylsalizylsäure, bei Erwachsenen zusätzlich mit Alkohol) erfolgen. Häufig sind anaphylaktische Reaktionen unter diesen Bedingungen jedoch nicht reproduzierbar [30].

### Gemischt IgE- und zellvermittelte Nahrungsmittelallergie: atopisches Ekzem

Bei Säuglingen und Kleinkindern mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, das therapieresistent erscheint, kann eine T-Zell-medierte Reaktion auf Nahrungsmittel vorliegen. Eine kurzzeitige Karenz-Diät kann Hinweise auf eine mögliche Assoziation geben.

▶ **Tab. 1** Wichtige Allergene

Indikation	Allergenkomponente	Allergencharakterisierung
Milben-Allergie	rDer p 1	Hauptallergen der Hausstaubmilbe
	rDer p 2	Hauptallergen der Hausstaubmilbe
	rDer p 10	Milbentropomyosin, Kreuzreaktion zu Krustentieren
Soja-Allergie	Sojabohne	Screening
	rGly m 4	Bet-v-1-homologes Sojaprotein
	rGly m 5	Speicherprotein der Sojabohne
Haselnuss-Allergie	rCor a 1	Bet-v-1-homologes Haselnussprotein
	rCor a 8	Lipidtransferprotein (LTP) Systemische Reaktionen
	rCor a 9	Speicherprotein der Haselnuss
	rCor a 14	Speicherprotein der Haselnuss
Erdnuss-Allergie	r Ara h 1	Speicherprotein der Erdnuss
	r Ara h 2	Speicherprotein der Erdnuss
	r Ara h 3	Speicherprotein der Erdnuss
	r Ara h 8	Bet-v-1-homologes Erdnussprotein
	r Ara h 9	Lipid-Transfer-Protein
Hühnereiweiß-Allergie	Hühnereiweiß	Screening
	rGad d 1	Ovomucoid
	rGad d 2	Ovalbumin
	r Gad d 4	Lysozym
Milcheiweißallergie	Milcheiweißextrakt	Screening
	r Bos d 8	Kasein
Anstrengungs-induzierte Anaphylaxie auf Weizenmehl	r Tri a 19, r Tri a 14, $\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -Gliadin	Omega-5-Gliadin
Allergie auf rotes Fleisch	$\alpha$ -Gal	Alpha-Galaktosidase

Die Testung nativer Nahrungsmittel zum Nachweis einer T-Zell-vermittelten Nahrungsmittelallergie mithilfe des Atopie-Patch-Testes hat in der Praxis und Aussagekraft enttäuscht. Der Test ist nicht validiert. Weiterhin ist der Goldstandard auch hierbei die orale Provokationstestung zur Diagnostik der Nahrungsmittelallergien [34].

### Zell-vermittelte Nahrungsmittelallergie: eosinophile Ösophagitis

Die Inzidenz der eosinophilen Ösophagitis, einer eosinophilenreichen, T-Zell-medierten Entzündung, hat in den letzten zwei Jahr-

zehnten deutlich zugenommen. Sie manifestiert sich klinisch meist mit einem Fremdkörper/Globusgefühl und Erbrechen. Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis sind häufig assoziiert:

- in 40–74 % Rhinokonjunktivitis allergica,
- 40–70 % Asthma bronchiale,
- 4–60 % atopisches Ekzem.

Der auslösende Mechanismus ist noch nicht klar definiert. Selten wird sie im Rahmen von sublingualer Immuntherapie beobachtet. Die Erkrankung spricht auf Eliminationsdiäten an. Empfohlen wird entweder eine 6-food-elimination-diet (mit Karenz von Weizenmehl, Milch, Ei, Soja, Nüssen, Fisch/Meeresfrüchten), eine 4-food-elimination-diet (Milch, Getreide, Ei, Soja), die eine höhere Akzeptanz zeigt, oder eine anhand des individuellen Sensibilisierungsprofils abgestimmte Diät [21, 23]. Der Pricktest mit nativen Nahrungsmitteln, der bisher nicht-validierte Atopie-Patch-Test und die serologische Bestimmung des spezifischen IgE sind hilfreich in der Diagnostik, scheinen jedoch nicht ausreichend zuverlässig, die auslösende Nahrungsmittelallergie vorherzusagen [22, 26].

## Arzneimittelallergien

Es sind nur wenige Studien zur Häufigkeit von Arzneimittelallergien im Kindesalter verfügbar. Anamnestisch berichten die Eltern von ca. 10 % der Kinder über Unverträglichkeitsreaktionen auf Medikamente [8]. Hierbei sind unerwünschte bzw. pharmakologische Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö, Soor etc.) von echten, immunologisch vermittelten Mechanismen abzugrenzen, auf die nur ca. die Hälfte der angegebenen Reaktionen zurückzuführen ist.

Die allergologische Diagnostik sollte, wenn möglich, innerhalb von 4 Wochen bis 6 Monaten nach der stattgehabten Reaktion durchgeführt werden [6]. Anamnestisch sind sowohl potenzielle Auslöser/weitere Erkrankungen als auch Zeitdauer der Medikamenten-Einnahme sowie Beginn, klinisches Bild und Verlauf der Symptome wichtig zur allergologischen Einschätzung des Reaktionstyps. In Zusammenschau dieser Befunde kann nach Evaluation von Nutzen und Risiko eine weitere Diagnostik erfolgen.

Bisher sind keine einheitlichen Standards für Hauttestungen mit Medikamenten hinterlegt, da die optimale, nicht-irritativ wirkende Testkonzentration häufig nicht bekannt ist. Derzeit können die Empfehlungen des European Network on Drug Allergy (ENDA) [1] und die deutschen Leitlinie zur allergologischen Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel als Richtlinie dienen.

Antibiotika sind die häufigste Ursache: Penicilline, Cefachlor, Trimethoprim führen die Rangliste an, seltener sind Makrolide oder weitere Cephalosporine auslösend [13].

Soforttypallergien auf Penicilline können sowohl durch den  $\beta$ -Lactamring als durch die Seitenketten ausgelöst werden. Zur Diagnostik eines IgE-vermittelten Mechanismus stehen die spez. IgE für Penicilloyl G/V, Ampicillin und Amoxicillin und Cefachlor zur Verfügung. Eine eingehende Diagnostik, insbesondere mit ausführlicher Anamnese, incl. Prick- und Intradermaltestung zur Diagnosesicherung bzw. Auswahl von unverdächtigen Präparaten zur Planung einer möglichen Ausweich-Expositionstestung, sollten erfolgen. Für den Intradermaltest werden MDM (Minor Deter-

minants Mixture) und PPL (Penicilloyl-Poly-Lysin) sowie entsprechende, nicht-irritativ wirkende, Verdünnungen steriler Injektionslösungen von Aminopenicillinen und Cephalosporinen verwendet. Bei Nachweis einer Penicillinallergie werden Kreuzreaktionen zu Cephalosporinen der 1. Generation in bis zu 67 % der Fälle beobachtet [3]. Cephalosporine der höheren Generationen führen deutlich seltener zu Kreuzreaktivität. Differenzialdiagnostisch ist bei urtikarieller Symptomatik, ggf. mit Angioödem, an eine parainfektiose Urtikaria zu denken.

Für andere Antibiotika-Gruppen stehen routinemäßig keine zuverlässigen Labortestsysteme zur Verfügung, sodass lediglich die Pricktestung bzw. ggf. in entsprechenden Verdünnungen der Intrakutantest durchgeführt werden kann. Ggf. kann in Einzelfällen auf nicht standardisierte Testsysteme wie Basophilen-Freisetzungstest, BAT (Basophilen-Aktivierungstest), CAST (cellular antigen stimulation test) und Lymphozytenaktivierungstest zusätzlich zurückgegriffen werden [6].

Wesentlich häufiger treten im Rahmen einer antibiotisch behandelten Infektion makulo-papulöse Exantheme auf, die meist über mehrere Tage persistieren. Diese können T-Zell-vermittelte, echte Spättypallergien sein oder z. B. Virusexantheme. Im Rahmen von Virusinfektionen werden Mechanismen des angeborenen Immunsystems derart hochreguliert, dass Medikamentenreaktionen häufiger auftreten und nach Abklingen der Infektion nicht mehr reproduzierbar sind [27]. Besonders bei Infektionen mit Herpesviren, EBV, HIV sowie bei Autoimmunerkrankungen sind derartige Wechselwirkungen oft zu beobachten. Die geringe Reproduzierbarkeit von Arzneimittellexanthenen mithilfe der Expositionstestung ist unter anderem auf derartige Mechanismen, die Abnahme der Reagibilität im Zeitverlauf und den möglichen Einfluss von Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen [6]. Zur Diagnostik stehen sowohl der Epikutantest als auch die Spätablesungen des Intradermaltestes zur Verfügung. Je nach Anamnese sollte unter Nutzen- und Risikoabwägung eine Expositionstestung angestrebt werden.

NSAR (nicht-steroidale Antiphlogistika) induzieren Intoleranzreaktionen, die sich klinisch mit einer anaphylaktoiden Symptomatik manifestieren. Extrem selten sind echte IgE-vermittelte Reaktionen auf NSAR. Reaktionen auf NSAR beruhen meist auf einem Ungleichgewicht proinflammatorischer Mediatoren, das durch die Beeinflussung der Cyclooxygenase-Aktivität ausgelöst wird [1, 19]. Daher können Reaktionen auch auf bisher nicht eingenommene NSAR auftreten, weshalb eine Provokationstestung unter stationären Bedingungen mit Ausweichpräparaten empfohlen wird.

## Impfreaktionen/Allergien auf Impfungen

Auch hierbei ist die Anamnese zum Ausmaß und der zeitlichen Abfolge der Symptomatik essenziell. Insbesondere nach Soforttypreaktionen ist eine weitere Abklärung indiziert. Kontaminationen mit Latex (insbesondere bei Verwendung von Mehrwegampullen), Ovalbumin, gelegentlich auch zugesetzte Stabilisatoren wie Gelatine und Polysorbat, können Auslöser der Reaktion sein [9]. Hühnerei-Allergen (Ovalbumin) ist bei Impfstoffen, die in Hühnerei-Fibroblastenzellkulturen (MMR, Tollwut, FSME), in Hühnereiembryos (Gelbfieber) oder embryonierten Hühnereiern (Influenza) hergestellt werden, enthalten. Der Ovalbumingehalt wurde in den letzten Jahren zunehmend reduziert, der höchste Gehalt an Ovalbumin

ist immer noch in Gelbfieber-Impfungen vorhanden [7]. Entsprechend werden eine Pricktestung und eine verdünnte Intrakutan-testung mit dem Impfstoff selbst und ggf. den Zusatzstoffen zur Klärung empfohlen.

Ausgeprägte Lokalreaktionen, meist nach 24–72 Stunden, können durch das Antigen, die Aktivierung der Toll-Like-Rezeptoren durch das Adjuvans oder durch bereits vorhandene spezifische Antikörper, im Sinne einer Arthus-Reaktion, hervorgerufen werden. Eine epidermale Beteiligung (Ekzem am Injektionsort) kann hinweisend sein für eine Kontaktallergie auf enthaltene Formaldehyd, Thiomersal oder Aluminiumsalze. Diese kann mithilfe einer Epikutantestung bewiesen werden.

## Kontaktallergien

Kontaktallergien sollten auch im Kindesalter als Differenzialdiagnose bei rezidivierend auftretenden Ekzemen in Betracht gezogen werden, insbesondere, wenn die Betroffenen an Hand- oder Fußekzemen leiden [5, 16]. Mindestens einmal im Leben erkranken 5,6 % der Kinder an einem Kontaktekzem [31]. Für die Epikutantestung bei Kindern wurde 2008 eine spezielle Kinderstandard-Epikutantestreihe mit einer reduzierten Anzahl an Testallergenen (siehe ▶ **Tab. 2**) eingeführt [35].

In Aluminiumkammern, die auf Pflastersystemen aufgebracht sind, werden die Testallergene für (24)–48 Std. auf der Rückenhaut fixiert und nach 48 Std. und 72 Std., ggf. auch länger, abgelesen [16]. Positive Testreaktionen müssen immer im Kontext zur Anamnese und dem klinischen Bild bewertet werden.

In den Jahren 2005–2014 wurden vom IVDK (Informationsverbund dermatologischer Kliniken) anhand der, in den angeschlossenen Kliniken, durchgeführten Epikutantestungen die folgenden 10 häufigsten Kontaktallergene ermittelt, auf die sich bei Kindern zwischen 0–12 Jahren eine positive Testreaktion zeigte:

- Nickelsulfat,
- Duftstoff-Mix,
- Kolophonium,
- Duftstoff-Mix II,
- Chlormethylisothiazolinon/Methylisothiazolinon,
- Thiuram-Mix,
- Mercaptobenzothiazol,
- Mercapto-Mix,
- Bufexamac (Bufexamac-haltige Präparate wurden 2010 vom deutschen Markt genommen),
- Dibromdicyanobutan [38].

Neben Body-Piercings können Nickelsensibilisierungen zunehmend über elektronische Geräte (Handys, Tablets) erworben werden [15]. Problematisch ist auch die hohe Konzentration von Methylisothiazolinon, einem Konservierungsmittel, in leave-on-Kosmetika, die zu Kontaktsensibilisierungen gegenüber Chlormethylisothiazolinon(MCI)/Methylisothiazolinon führen kann [2, 33]. Thiuram-Verbindungen kommen in verschiedensten Gummiartikeln des tgl. Gebrauchs vor, sind teilweise auch Bestandteil von Desinfektions-sprays, Medikamenten und tiermedizinischen Präparaten. Mercapto-Verbindungen sind sowohl in Gummiartikeln als auch technischen Flüssigkeiten verbreitet.

▶ **Tab. 2** Epikutantestung bei Kindern [35]

DKG-Epikutantest Standardreihe für Kinder	Testkonzentration
Methylisothiazolinon	0,05 % in Aqua
Nickel (II)-Sulfat	5 % in Vaseline
Duftstoff-Mix	8 % in Vaseline
Kolophonium	20 % in Vaseline
(Chlor)-Methylisothiazolinon (MCI/MI)	100 ppm in Aqua
Mercapto-Mix (ohne MBT)	1 % in Vaseline
Compositae-Mix II	5 % in Vaseline
Thiuram-Mix	1 % in Vaseline
Propolis	10 % in Vaseline
Mercaptobenzothiazol	2 % in Vaseline
Duftstoff-Mix II	14 % in Vaseline
Sorbitansesquioleat	20 % in Vaseline

Bei anamnestischem Verdacht wird die Testung der Farbstoffe Para-Toluylendiamin und Paraphenyldiamin (PPD) empfohlen. Kontaktallergien gegenüber PPD, einem schwarzen Farbstoff, können über temporäre, schwarze „Henna-Tattoos“ erworben werden. Echtes Henna ist von braun-roter Farbe und wird aus den Blättern des Strauches *Lawsonia inermis* gewonnen und induziert extrem selten Kontaktallergien. Para-Phenyldiamin (PPD) wird dem Henna-Extrakt zur Farbintensivierung hinzugefügt, um eine schwarze Farbe des Tattoos zu erzielen [10, 20, 24]. PPD ist ein potentes Kontaktallergen. Im Falle einer Sensibilisierung zeigt sich typischerweise ein ausgeprägtes Kontaktekzem Tage nach der Applikation. Die so erworbene Kontaktallergie kann die Optionen bei der Berufswahl aufgrund der weiten Verbreitung dieses Allergens einschränken.

In modernen, durch Fixierungspflaster tragbaren kontinuierlichen Blutzuckermess-Systemen, die bei Typ-1-Diabetikern zunehmend verbreitet sind, konnte ein Kontaktallergen identifiziert werden, das zur Gruppe der Acrylate zählt: Isobornylacrylat (IBOA). IBOA ist ein Acrylat-Monomer, das in Plastik, Beschichtungen und UV-trocknenden Tinten verwendet wird. Es bestehen Hinweise darauf, dass dieses Kontaktallergen aus dem Material des Sensors und nicht aus dem Pflaster, freigesetzt wird. Die empfohlene Testkonzentration beträgt 0,1 % in Vaseline [11]. Auch weitere Klebstoffinhalte des Pflasters können eine Kontaktallergie hervorrufen [32].

### ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Auch im Kindesalter ist eine sorgfältige Abklärung allergologischer Erkrankungen erforderlich. Zunehmend häufiger werden Nahrungsmittelallergien beobachtet, deren prognostische Bedeutung und möglicher Zusammenhang zu Pollen-assoziierten Beschwerden mithilfe der Komponenten-basierten Diagnostik mittlerweile besser evaluiert werden können. Die Aufmerksamkeit für neue Kontaktallergene ist weiterhin bedeutsame Aufgabe der ärztlichen Tätigkeit.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Api m:	Apis mellifera
Ara h:	Arachis hypogaea (Erdnuss)
Bet v:	Betula verrucosa (Birke)
Bos d:	Bos domesticus (Hausrind)
CCD:	Cross reactive Carbohydrat Determinants
Cor a:	Corylus avellana (Haselnuss)
Der p:	Dermatophagoides pteronyssinus (Hausstaubmilbe)
Gal d:	Gallus domesticus (Huhn)
Gly m:	Glycine max (Sojabohne)
PPD:	Para-phenylendiamin
PPL:	Penicilloyl-Poly-Lysin
MDM:	Minor Determinants Mixture
SCIT:	Subkutane Immuntherapie
SIT:	Spezifische Immuntherapie
Tri a:	Triticum aestivum (Weizen)
Ves v:	Vespula vulgaris

## Literaturverzeichnis

- [1] Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854–863.
- [2] Andersson AM, Opstrup MS, Zachariae C et al. The importance of a complete declaration of isothiazolinones in products beyond cosmetics. *Contact Dermatitis* 2017; 77: 171–172.
- [3] Atanasković-Marković M, Velicković TC, Gavrović-Jankulović M et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 341–347.
- [4] Blank S, Bilò MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 354–364.
- [5] Boonstra M, Rustemeyer T, Middelkamp-Hup MA. Both children and adult patients with difficult-to-treat atopic dermatitis have high prevalences of concomitant allergic contact dermatitis and are frequently polysensitized. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1554–1561.
- [6] Brockow K, Przybilla B, Aberer W et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immuno-

- logy (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015; 24: 94–105.
- [7] Casey JR, Pichichero ME. Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults. *Drugs* 2005; 65: 1367–1389.
- [8] Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S et al. ENDA/EAAI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAAI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71: 149–161.
- [9] Grüber C, Ankermann T, Bauer C-P et al. Impfung von Kindern mit erhöhtem Allergierisiko. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016; 64: 52–58
- [10] Hausen BM, Kaatz M, Jappe U et al. Para/p-Phenylendiamin-Kontaktallergie: Folgeschwere Dermatosen nach Henna-Tätowierungen. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: A-1822–1825.
- [11] Herman A, Aerts O, Baeck M et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis* 2017; 77: 367–373.
- [12] Hofmann SC, Fischer J, Eriksson C et al. IgE detection to  $\alpha/\beta/\gamma$ -gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2012; 67: 1457–1460.
- [13] Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000; 136: 849–854.
- [14] Isaksson M, Ohlhardt S, Radehed J, Svensson A. Children with atopic dermatitis should always be patch-tested if they have hand or foot dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 583–586.
- [15] Jakob SE, Admanis S. iPAD-Increasing nickel exposure in children. *Pediatrics* 2014; 134: e580–e582.
- [16] Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 195–221.
- [17] Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA et al. Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics* 2013; 131: e1545–1552.
- [18] Kopp MV, Niggemann B, Forster J. House dust mite allergy: complete removal of the provoking allergen is a primary therapeutic approach. *Allergy* 2009; 64: 1402–1403.
- [19] Lange L. Arzneimittelallergien bei Kindern. Eine allergologische Testung ist immer notwendig. *Hautnah Dermatologie* 2016; 32: 36–42.
- [20] Lestringant GG, Beuer A, Frossard PM. Cutaneous reactions to henna and associated additives. *Br J Dermatol* 1999; 141: 598–600.
- [21] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3–20.
- [22] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335–358.
- [23] Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 649–663.
- [24] Ortiz Salvador JM, Esteve Martínez A, Subiabre Ferrer D et al. Para-phenylenediamine allergic contact dermatitis due to henna tattoos in a child and adolescent population. *An Pediatr* 2017; 86: 122–126.
- [25] Pfaar O, Bachert C, Bufe A. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319.
- [26] Philpott H, Thien F. The Role of Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis: an Update of the Evidence. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017; 15: 26–34.
- [27] Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002; 57: 884–893.
- [28] Przybilla B, Ruëff F, Walker A et al. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 2011; 20: 318–339.
- [29] Roehr CC, Edenharter G, Reimann S et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1534–1541
- [30] Scherf KA, Brockow K, Biedermann T et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 10–20.
- [31] Schmitz R, Thamm M, Ellert U et al. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie-Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57: 771–778.
- [32] Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Dermatitis* 2016; 74: 124–125.
- [33] Uter W, Gefeller O, Geier JA. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone contact sensitization: diverging trends in subgroups of IVDK patients in a period of 19 years. *Contact Dermatitis* 2012; 67: 125–129.
- [34] Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAAI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723–728.
- [35] Worm M, Aberer W, Agathos M et al. Patch testing in children -recommendations of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 107–109.
- [36] Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens: Guidelines from the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Dermatology Society (DDG), the Association of German Allergologists (AeDA) and the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA). *Allergo J Int* 2014; 23: 1–16.
- [37] Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo J Int* 2015; 24: 256.
- [38] Worm M, Lippert U, Geier J, Schnuch A. Kontaktallergien im Kindesalter. *Hautarzt* 2015; 66: 646–651.
- [39] Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990; 323: 1601–1603.
- [40] Zuberbier T, Edenharter G, Worm M et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004; 59: 338–345.